

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, MARÍA ALEJANDRA CARRIÓN GRANDA con C.I. 1102840749 autora del trabajo de graduación intitulado: "VALORACIÓN DE CALCIFICACIONES VASCULARES SEGÚN EL ÍNDICE DE ANDRAGAO COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR, EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ESTADIO 5, HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO, ENTRE MAYO Y SEPTIEMBRE DEL 2015", previa a la obtención del título profesional de ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA en la Facultad de Medicina:

- 1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 25 de julio del 2016



Dra. María Alejandra Carrión Granda  
C.I. 1102840749

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**  
**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**



**VALORACIÓN DE CALCIFICACIONES VASCULARES SEGUN EL ÍNDICE DE  
ADRAGAO COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR, EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ESTADIO 5,  
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO, ENTRE MAYO Y SEPTIEMBRE DEL  
2015**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN MEDICINA INTERNA**

**AUTORA: MARÍA ALEJANDRA CARRIÓN GRANDA**

**DIRECTOR: DR. OSWALDO ALCOCER.**

**DIRECTOR METODOLÓGICO: ENRIQUE GEA IZQUIERDO, PhD.**

**QUITO – ECUADOR**

**2016**

**VALORACIÓN DE CALCIFICACIONES VASCULARES SEGUN EL ÍNDICE DE  
ADRAGAO COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR, EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ESTADIO 5,  
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO, ENTRE MAYO Y SEPTIEMBRE DEL  
2015**

## **AGRADECIMIENTO**

Un agradecimiento especial a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por ser ente de sapiencia y excelencia académica; al Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, de manera especial al servicio de Medicina Interna y a quienes forman parte de él, por haber abierto sus puertas y haberme cobijado durante mi formación de especialista.

A todos los médicos y tutores que guiaron mi rumbo incierto en este proceso de formación; a mis amigos que se convirtieron en la familia y el apoyo constante; y sobremanera a todos los pacientes, quienes pusieron su fe y cariño en mi persona, con la esperanza de que pueda ayudar a sanar sus dolores.

*La autora*

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo se la dedico primeramente a Dios por ser luz y brújula en cada momento de mi vida. Con inmenso cariño a mis padres Wilson y Magdalena, por ser mi inspiración constante, fuente de confianza permanente e incentivo en los momentos que estuve a punto de desfallecer; y por ser el ejemplo perenne de bondad, dedicación y esfuerzo. A mis hermanas Ximena y Silvana, mi cuñado Santiago y mis sobrinos Santy y Juanfran que día a día me han apoyado y fortalecido en mi deseo de culminar mis estudios; en fin a toda mi familia por haber sido parte de este sacrificio lejos de casa, que ahora se ve cristalizado.

*La autora.*

## ÍNDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTO.....	III
DEDICATORIA.....	IV
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	V
ÍNDICE DE TABLAS.....	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IX
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	X
RESUMEN.....	XI
ABSTRACT.....	XIII
CAPÍTULO I.....	15
1.1 INTRODUCCIÓN.....	15
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	16
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	18
2.1 Enfermedad renal.....	18
2.1.1. Lesión renal aguda.....	18
2.1.1.1. Factores predisponentes para el desarrollo de lesión renal aguda...21	
2.1.1.2. Causas de lesión renal aguda .....	21
2.1.1.3. Manifestaciones clínicas .....	22
2.1.1.4. Tratamiento de la lesión renal aguda.....	23
2.1.2. Enfermedad renal crónica.....	24
2.1.2.1. Epidemiología de la enfermedad renal crónica.....	26
2.1.2.2. Factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica. 26	
2.1.2.3. Causas de enfermedad renal crónica.....	28
2.1.2.4. Manifestaciones clínicas.....	28
2.1.2.5. Cribado de enfermedad renal crónica.....	30
2.1.2.6. Diagnóstico de la enfermedad renal crónica.....	32
2.1.2.7. Progresión de la enfermedad renal crónica.....	33

2.1.2.8. Tratamiento de la enfermedad renal crónica.....	34
2.2 Metabolismo mineral óseo en enfermedad renal crónica.....	35
2.2.1. Control del metabolismo mineral-óseo.....	36
2.2.1.1. Mecanismo de acción del eje Ca-P-PTH-Vitamina D-FGF-23.....	36
2.2.1.2. Hiperparatiroidismo secundario.....	37
2.3 Calcificaciones vasculares.....	37
2.3.1. Fisiopatología de las calcificaciones vasculares en la enfermedad renal crónica.....	38
2.3.1.1. Mecanismos que favorecen el desarrollo de calcificaciones vasculares.....	39
2.3.1.2. Mecanismos que inhiben el desarrollo de calcificaciones vasculares.....	42
2.3.1.3. Papel de la hemodiálisis en las calcificaciones vasculares.....	44
2.3.2. Métodos diagnósticos de las calcificaciones vasculares en la ERC.....	44
2.3.2.1. Índice de Kaupilla para el diagnóstico de calcificaciones vasculares.....	46
2.3.2.2. Índice de Adragao para el diagnóstico de calcificaciones vasculares.....	47
2.3.3. Daño cardiovascular secundario a las calcificaciones vasculares en ERC	47
 CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	 49
3.1. Problema de investigación.....	49
3.2. Objetivos.....	49
3.2.1. Objetivo general.....	49
3.2.2. Objetivos específicos.....	49
3.3. Hipótesis.....	49
3.4. Operacionalización de variables.....	50
3.5. Universo y muestra.....	52
3.6. Tipo de estudio.....	53
3.7. Procedimiento de recolección de información.....	53
3.8. Criterios de inclusión.....	54
3.9. Criterios de exclusión.....	54

3.10.	Plan de análisis de resultados.....	54
3.11.	Consideraciones bioéticas.....	55
3.12.	Aspectos administrativos.....	55
CAPÍTULO IV. RESULTADOS.....		56
4.1.	Análisis univariar.....	56
4.2.	Análisis bivariar.....	60
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN.....		65
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES.....		71
CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES.....		73
CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLOGRÁFICAS.....		74
CAPÍTULO IX: ANEXOS.....		80
10.1.	Carta de confidencialidad.....	80
10.2.	Formulario de recolección de datos.....	81
GLOSARIO DE TÉRMINOS.....		84



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de AKIN de la LRA.....	20
<b>Tabla 2.</b> Comparación de la clasificación RIFLE y AKIN.....	20
<b>Tabla 3.</b> Criterios diagnósticos de ERC.....	24
<b>Tabla 4.</b> Grados de ERC.....	25
<b>Tabla 5.</b> Causas de ERC.....	28
<b>Tabla 6.</b> Prevalencia de las principales complicaciones de la ERC.....	34
<b>Tabla 7.</b> Características de la población.....	58
<b>Tabla 8.</b> Concentraciones de calcio, fósforo y parathormona.....	59
<b>Tabla 9.</b> Rho de Spearman para valorar la correlación del tiempo de permanencia en HD y el Score de Adragao.....	61
<b>Tabla 10.</b> Asociación del score de Adragao y la escala de Framingham modificado para valorar el riesgo cardiovascular.....	62
<b>Tabla 11.</b> Comparación de Score de Adragao y los cambios electrolítico-hormonales....	63
<b>Tabla 12.</b> Odds ratio para el calcio y el riesgo cardiovascular.....	64
<b>Tabla 13.</b> Odds ratio para el fósforo y el riesgo cardiovascular.....	64
<b>Tabla 14.</b> Odds ratio para el parathormona y el riesgo cardiovascular.....	64

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Escala RIFLE.....	19
<b>Figura 2.</b> Correlación entre el filtrado glomerular con la progresión y el riesgo cardiovascular en ERC.....	25
<b>Figura 3.</b> Cribado de enfermedad renal crónica.....	31
<b>Figura 4.</b> Alteraciones del metabolismo mineral óseo (AMO).....	35
<b>Figura 5.</b> Patogenia de las calcificaciones vasculares.....	39
<b>Figura 6.</b> Efectos del Ca y P sobre CMVL.....	40
<b>Figura 7.</b> Fisiopatología de las calcificaciones vasculares en ERC.....	44
<b>Figura 8.</b> Rx de columna lumbar para identificar el índice de Kaupilla.....	46
<b>Figura 9.</b> Rx de manos y pelvis para el cálculo del Índice de Adragao.....	47
<b>Figura 10.</b> Proceso de aterosclerosis y arterioesclerosis.....	48

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1.</b> Distribución de la población por género.....	56
<b>Gráfico 2.</b> Distribución de la población por grupos de edad.....	56
<b>Gráfico 3.</b> Distribución de la población por tiempo en hemodiálisis.....	57
<b>Gráfico 4.</b> Distribución de la población por antecedentes personales.....	57
<b>Gráfico 5.</b> Score de Adragao en los pacientes con ERC estadio 5.....	59
<b>Gráfico 6.</b> Distribución de la población por riesgo cardiovascular según el Score de Adragao.....	60
<b>Gráfico 7.</b> Riesgo cardiovascular según la escala de Framingham.....	60
<b>Gráfico 8.</b> Riesgo cardiovascular según Framingham modificado.....	61
<b>Gráfico 9.</b> Correlación del riesgo cardiovascular según el score de Adragao y de Framingham modificado.....	62

## RESUMEN

**Objetivo:** Examinar la presencia de calcificaciones vasculares periféricas a nivel de manos y pelvis, y determinar el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5.

**Métodos:** Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo (casos y controles) de pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5, ingresados en el servicio de Nefrología, del Hospital de especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, en el periodo comprendido entre mayo y septiembre del 2015. Muestra de 71 pacientes, que cumplen los criterios de inclusión y exclusión. Se tomó en cuenta comorbilidades, tabaquismo, colesterol, colesterol HDL, peso, talla, índice de masa corporal, fósforo, calcio, parathormona, tensión arterial, y los resultados de radiografía simples de manos y pelvis. Se recogió los datos en una hoja de datos y posteriormente se realizó el análisis con el paquete estadístico SPSS versión 21.

**Resultados:** De los 71 pacientes analizados, se observó una predominancia del sexo femenino (51 %) sobre masculino (49 %); con un promedio de edad de 53.17 años, y un grupo etario predominante entre los 57 y 66 años de 28.2 %. El 100 % de la población se encuentra bajo tratamiento dialítico, con un grupo que predomina la permanencia mayor de 6 meses 1 día a 12 meses 31 días. Dentro de las comorbilidades que incrementan el riesgo cardiovascular, el 76.1 % cursan con hipertensión arterial, el 38 % con diabetes mellitus 2, el 8.5 % con enfermedad cerebrovascular y el 56.3 % tienen antecedentes de tabaquismo crónico. Dentro de los parámetros minerales se pudo establecer medias de 5.3 mg/dl para el fósforo y 8.1 mg/dl para el calcio, y de 383 pg/ml para la parathormona, con un producto calcio-fósforo de 41.82 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>. Con respecto a la valoración del riesgo cardiovascular según el score de Adragao se estableció que el 54.9 % cuentan con un riesgo bajo, en comparación con el 45.1 % que tiene riesgo alto; se correlacionó con la escala de Framingham con datos del 53.5 y 46.5 % respectivamente. Se identificó la asociación del riesgo cardiovascular según Adragao y Framingham con una  $p > 0.05$ . Lo mismo se pudo establecer al comparar los valores de hipocalcemia, hiperfosfatemia, como de elevación de PTH con el score de Adragao, en el que se evidencia una  $p > 0.05$ . Finalmente el OR para el calcio y fósforo determinan que existe mayor riesgo cardiovascular cuando se evidencian alteraciones en sus valores.

**Conclusión:** el riesgo cardiovascular estimado en esta investigación involucró al mayor porcentaje de pacientes en la estratificación de bajo riesgo, sin embargo se debe tener en cuenta que el riesgo cardiovascular y la presencia de calcificaciones, son directamente proporcionales al tiempo de permanencia de hemodiálisis.

**Palabras claves:** enfermedad renal crónica estadio 5, hemodiálisis, riesgo cardiovascular, calcificaciones vasculares, score de Adragao.

## ABSTRACT

**Objective:** To examine the presence of peripheral vascular calcifications hands and pelvis level, and determine the cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease stage 5.

**Methods:** An observational, longitudinal, retrospective study (cases and controls) of patients with chronic kidney disease stage 5, admitted to the Nephrology area of the Eugenio Espejo Specialty Hospital at the city of Quito, during the period between May and September 2015. The sample comprised 71 patients who meet the criteria for inclusion and exclusion. Comorbidities like smoking, cholesterol, HDL cholesterol, weight, height, BMI, phosphorus, calcium, parathyroid hormone, blood pressure, and the results of a simple x-ray of hands and pelvis were taken into account. Data were collected on data sheets and then the respective statistical analysis with SPSS version 21 was performed.

**Results:** Of the 71 patients analyzed, a predominance of females (51 %) over male (49 %) was observed; with an average age of 53.17 years, and a predominant age group between 57 and 66 years (28.2 %), and a mean age of 64 years. 100 % of the population was under dialysis treatment, from which 38 % were in a group of permanence higher than 6 months one day to 12 months 31 day. Among the comorbidities that increase cardiovascular risk, 76.1 % presented hypertension, 38 % diabetes mellitus, 8.5 % with cerebrovascular disease and 56.3 % had a history of chronic smoking. Within the mineral parameters the mean values were 5.3 mg/dl for phosphorus, 8.1 mg/dl for calcium, 383 pg/ml for parathyroid hormone, and calcium-phosphorus product  $41.82 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ . Regarding the assessment of cardiovascular risk according to the score of Adragao it was established that 54.9 % have a low risk compared with 45.1 % who are at high risk. It was also correlated with the Framingham scale which showed similar values with 53.5 and 46.5 % respectively. The association of cardiovascular risk according to Framingham Adragao and identified with  $p > 0.05$  was identified there for they are independent variable. The same could be established by comparing the values of hypocalcemia, hyperphosphatemia as lifting PTH with the score Adragao ( $p > 0.05$ ). Finally with the determination of the OR and r calcium and phosphorus it was determined that hypocalcemia and hyperphosphatemia were related to the likelihood of increased cardiovascular risk.

**Conclusion:** the estimated cardiovascular risk in this research involved the highest percentage of patients at low risk stratification, however it should be noted that the

cardiovascular risk and the presence of calcifications, are directly related with the residence time of hemodialysis.

**Keywords:** chronic kidney disease stage 5, hemodialysis, cardiovascular risk, vascular calcifications, Adragao score.

# **CAPÍTULO I**

## **1.1 INTRODUCCIÓN**

La enfermedad renal crónica (ERC) a lo largo de la historia, ha dejado señas en miles de personas y familias, teniendo que luchar en contra de esta patología catastrófica y letal. Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), a nivel mundial se estima que el 10 % de la población padecen de esta patología, y se encuentran en tratamiento con hemodiálisis (HD) o en espera del trasplante renal (1).

La ERC se ha convertido en un problema globalizado de salud pública, debido a los incrementos desproporcionados de los factores de riesgo, como diabetes mellitus 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), infarto agudo de miocardio (IAM) y enfermedad cerebrovascular (ECV).

Mundialmente se ponen de manifiesto datos alarmantes, que incitan al personal sanitario a tomar medidas urgentes para modificar los factores de riesgo; con medidas que frenen inmediatamente este problema, que se ha convertido en una enemigo psicosocial para quienes padecen la enfermedad, y para el entorno familiar.

En el 2007 la ERC, situó al Ecuador como el sexto país en mortalidad a causa de esta enfermedad; para el 2012 ascendió al quinto puesto. En el 2009 se estableció una mortalidad del 8.7 por cada 100 000 habitantes. En el 2015 la población del país fue de 16 226 000 personas, con una tasa de mortalidad secundaria a DM2 del 15.9; del 23.4 por IAM y del 21.4 por 100 000 habitantes secundarios a ECV (2).

La patología renal terminal se ha convertido en el común denominador de la mayor parte de enfermedades crónicas no trasmisibles. Estos pacientes cursan con una mayor probabilidad de fallecer por causas cardiovasculares, que por la misma ERC; con una mortalidad 20 veces mayor que la población en general (3).

Dentro de la evolución natural de la ERC; la HTA, la dislipidemia, el tabaquismo y la DM2 son los principales factores de riesgo para inducir cambios endoteliales, que en conjunto con el estado inflamatorio crónico, el estrés oxidativo y la arterioesclerosis, aceleran el envejecimiento celular e incrementan la mortalidad.



La ERC es un problema sistémico, sus alteraciones no solo afectan el sistema de filtrado y excreción del riñón, sino que también modifica las funciones metabólicas y endócrinas. Es por esto que las alteraciones del metabolismo mineral provocan depósitos anormales de calcio en diferentes lugares del cuerpo humano (4,5), teniendo como principal sistema afectado el cardiovascular, manifestándose como calcificaciones del sistema vascular arterial a nivel de la capa media e íntima (6,7).

Son numerosas las investigaciones que se han realizado para poder determinar el mejor método diagnóstico como prueba “gold standard”; existen múltiples estudios, desde los más accesibles y económicos hasta los complejos y costosos. Las radiografías (Rx) simples se han logrado establecer como pruebas de acceso inmediato en cualquier nivel de atención médica (8).

El índice de Adragao fue determinado hace más de 10 años, con este score se intenta evidenciar la presencia de calcificaciones en las arterias interdigitales, radiales, iliacas y femorales, conforme se evidencian en las radiografías de manos y pelvis, para lo cual se trazan líneas imaginarias, de tal manera que se forman cuadrantes. Según la existencia o ausencia de las calcificaciones, se puede establecer un riesgo cardiovascular (9).

El objetivo principal de esta investigación, es examinar la presencia de calcificaciones vasculares según el índice de Adragao, y determinar el riesgo cardiovascular que se encuentran en los pacientes con ERC estadio 5 en hemodiálisis; y de esta manera plantear la posibilidad del uso de la radiografía convencional, como un método de estudio complementario de bajo costo y no riesgoso para el paciente.

## **1.2 JUSTIFICACIÓN**

La enfermedad renal crónica (ERC), alrededor del mundo ha tenido un crecimiento impresionante, se ha estimado que dos millones de personas a nivel mundial la padecen, sin contar con los casos que no han sido diagnosticados aun.

La Sociedad Española de Nefrología (SEN), declara que en países como España, el 11 % de la población adulta tiene algún grado de ERC. En el Ecuador según datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), el 15 % de los ingresos hospitalarios

corresponde a esta causa; se reporta 892 personas fallecidas por Enfermedad Renal Crónica (519 hombres y 373 mujeres) en el año 2001. Solo en Guayas, el Ministerio de Salud Pública (MSP) asiste a 1 700 ciudadanos con esta afección; de ellos, el 90 % debe someterse a sesiones de hemodiálisis y el 10 % restante a diálisis peritoneales.

Es por esto que la ERC en estadios avanzados, se ha tornado un problema de salud pública de grandes magnitudes y de interés nacional, con repercusiones grandes sobre la calidad de vida, la progresión y la morbi-mortalidad del paciente. Un factor determinante en la morbilidad de causa renal, consiste en el elevado riesgo cardiovascular que cursan estas personas; el aumento de los índices de muerte por causa externa a la ERC, ha impresionado cada vez, intentando de manera ardua con el pasar de los años, identificar métodos de diagnóstico más tempranos y menos agresivos, con implicaciones socio-económicas bajas; es por esto que se intenta demostrar la utilidad de las radiografías de manos y pelvis convencionales, las mismas que pueden ayudar a determinar con gran exactitud las calcificaciones vasculares y mediante el índice diagnosticar el riesgo cardiovascular.

Ante la evidencia mundial de la probabilidad de predicción del riesgo cardiovascular mediante el score de Adragao, se propone la realización del presente estudio enfocado a valorar la morbilidad ante la que se encuentran sometidos los pacientes que se realizan hemodiálisis en el servicio de nefrología del hospital Eugenio Espejo.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Enfermedad renal

Los riñones son órganos nobles, que trabajan manteniendo el equilibrio interno. Se encuentran trabajando de manera permanente durante todo el día y a lo largo de la vida de las personas. Tienen múltiples acciones, funcionan como filtro de los excesos y sustancias dañinas, las mismas que son eliminadas a través de la producción de orina, además cumplen una función endócrina mediante la producción de hormonas que ayudan al mantenimiento de la tensión arterial, la producción de glóbulos rojos y el metabolismo mineral del cuerpo humano (10).

Debido a su labor constante y la exposición a los desechos, los riñones pueden presentar alteraciones tanto en su función como en su estructura, por lo que puede provocarse un daño renal agudo que se resuelve en poco tiempo, o un daño renal crónico y permanente.

#### 2.1.1. *Lesión renal aguda*

Antes de hablar sobre lesión renal aguda (LRA), es necesario aclarar el cambio de terminología que se ha producido con respecto al término usado anteriormente como insuficiencia renal aguda (IRA). En el año 2005 se propuso el uso de LRA en lugar de IRA “porque refleja todo el espectro de alteraciones que se suceden durante la IRA, y no simplemente la pérdida de la capacidad renal para eliminar productos de desecho metabólico. En la mayoría de las circunstancias, una disminución de la función renal es secundaria a una lesión que lleva a cambios estructurales o funcionales en el riñón (11)”. Por lo tanto la LRA se define como:

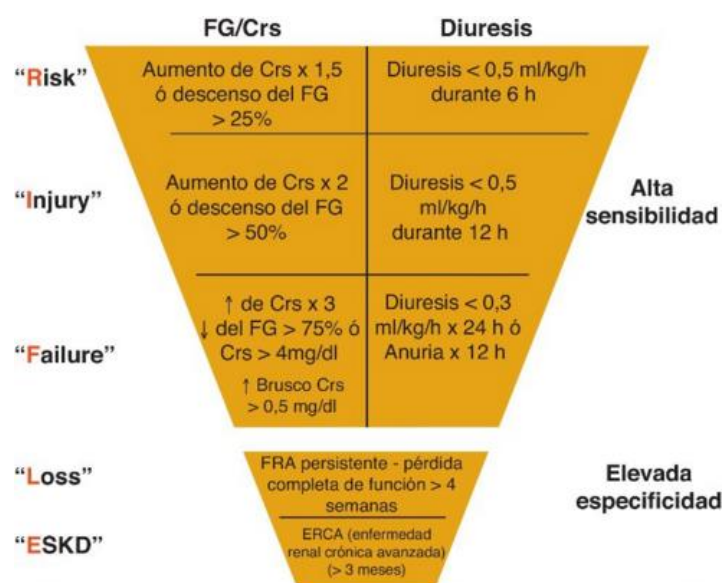
- El aumento del valor de la creatinina  $\geq 0,3$  mg/dl en menos de 48 horas; o
- El aumento del valor de la creatinina  $\geq 1,5$  veces al valor basal, cuando se conoce o se presume que ha ocurrido en un periodo de 7 días; o
- Un volumen urinario  $< 0,5$  ml/kg/h en 6 horas (5).

La disminución en la función renal se traduce en la incapacidad del riñón para eliminar los desechos del metabolismo de las proteínas, y en la dificultad para mantener el equilibrio hidro-electrolítico y ácido-base del cuerpo.

Para definir los grados de severidad de IRA, se puede usar la escala de “RIFLE (**R**isk of renal dysfunction, **I**njury to the kidney, **F**ailure of kidney function, **L**oss of kidney function and **E**nd-stage kidney disease)” (12), que evalúa los cambios en los valores de creatinina y el volumen urinario. Cada letra hace referencia a datos que deben ser establecidos con precisión y claridad, para que no dé lugar a equivocaciones y malas valoraciones sobre el estadio de LRA.

Mediante esta escala se puede establecer los niveles de gravedad de la LRA, en la que se encuentra:

- Risk (riesgo): incremento en la creatinina sérica de 1.5 veces, o una disminución en el índice de filtrado glomerular (FG) > 25 % con un gasto urinario < 5 ml/kg/h por 6 horas.
- Injury (lesión): incremento de la creatinina sérica de 2 veces el valor basal o una disminución del FG > 50 %, con un gasto urinario < 5 ml/kg/h por más de 12 horas.
- Failure (falla): incremento de 3 veces el valor basal de la creatinina sérica, o una disminución del 75 % en el índice de FG o una creatinina sérica > 4 mg/dl, con un gasto urinario < 3 ml/kg/h sostenido por más de 24 horas o anuria por 12 horas. La definición de LRA crónica agudizada cae en esta clasificación.
- Loss (pérdida) se considera falla renal aguda, cuando persisten más de 4 semanas.
- End stage kidney disease (enfermedad renal terminal) es la falla renal sostenida por más de 3 meses (13).



**Figura 1.** Escala RIFLE (13)

Una vez establecida la escala RIFLE, se realizó una modificación a un sistema que permite diferenciar la LRA en estadios I, II y III, conocido como AKIN (Acute Kidney Injury Network) (14). Esta escala toma en cuenta datos más específicos, y establece un tiempo de 48 horas para el diagnóstico definitivo; además permite aumentar la sensibilidad del diagnóstico, con respecto a la escala de RIFLE.

**Tabla 1.** Clasificación de AKIN de la LRA (15)

Estadio	Creatinina (mg/dl)	Diuresis (ml/kg/hora)	Comentario
I	Cr x 1.5 o Cr $\geq$ 0.3	< 0.5 durante 6 horas	Disfunción renal
II	Cr x 2	< 0.5 durante 12 horas	Disfunción renal
III	Cr x 3 o bien Cr $\geq$ 4 con aumento de $\geq$ 0.5 o pacientes con TSR (terapia de sustitución renal)	< 0.3 ml durante 24 h Anuria por 12 h	Probable insuficiencia renal

La homologación que existe entre las escalas de RIFLE y AKIN, permite observar que los estadios I, II y III se correlacionan con los estadios de riesgo, lesión y falla; dejando la lesión y el estadio final para el daño renal crónico.

**Tabla 2.** Comparación de la clasificación RIFLE y AKIN (14)

RIFLE	AKIN	Creatinina sérica	Volumen urinario
Estadio	Estadio		
<b>R</b> Riesgo	1	$\uparrow$ Cr 1.2 a 2 veces del valor basal	< 0.5 ml/kg/h por 6 horas
<b>I</b> Lesión	2	$\uparrow$ Cr > 2 o 3 veces del valor basal	< 0.5 ml/kg/h por 12 horas
<b>F</b> Falla	3	$\uparrow$ Cr > 3 veces del valor basal o Cr > 4 mg/dl, con un $\uparrow$ agudo > 0.5 mg/dl o inicio de terapia de sustitución renal	< 0.3 ml/kg/h por 24 horas o anuria por 12 horas
<b>L</b> Pérdida		Falla renal persistente > 4 semanas	
<b>E</b> Insuficiencia renal terminal		Falla renal persistente > 3 meses	

Al comparar la utilidad de las escalas, se puede determinar que la clasificación AKIN tiene mejor sensibilidad para el diagnóstico de LRA, mientras que RIFLE predice con mayor exactitud la mortalidad intrahospitalaria (13).

#### *2.1.1.1. Factores predisponentes para el desarrollo de lesión renal aguda*

Múltiples son los factores predisponentes para el desarrollo de LRA, entre los que se encuentran género, principalmente femenino; edad en adultos mayores; condiciones raciales, preferentemente las etnias negras; estados premórbidos como hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus 2 (DM2); cuadros de sepsis severa; deshidratación moderada a severa; quemados; hospitalizados en áreas críticas; cirugías mayores y menores; tóxicos naturales y artificiales; medios de contraste; traumas (16).

De estos factores de riesgo, se puede tener control sobre los modificables, especialmente en lo que se refiere a tóxicos, al manejo adecuado de medicamentos en especial los analgésicos no esteroideos y antibióticos, al uso de medios de contraste con adecuado control de hidratación y de la función renal.

#### *2.1.1.2. Causas de lesión renal aguda*

Existen múltiples causas de LRA, las que se han englobado en 3 grupos dependientes del origen al que se atribuye el daño:

- Prerenal: en este grupo, no existe lesión propiamente dicha al riñón, sino que se produce una reducción en la irrigación sanguínea, lo que se traduce en una disminución en el filtrado glomerular. Causales de este tipo son la deshidratación, hemorragias, redistribución del flujo sanguíneo, insuficiencia cardíaca. Al corregir la perfusión se recupera la funcionalidad renal y por consiguiente la mejoría del filtrado (17).
- Renal: se produce por la afectación de cualquiera de las partes que conforman el riñón, sea a nivel glomerular, tubular, arterio-venoso o intersticial, con posibles orígenes las causas infecciosas, por depósitos, vasculíticas, autoinmunes, primarias o secundarias y tóxicas (17).
- Posrenal: se refiere al daño que provoca retención urinaria, sea dependiente o independiente de las vías urinarias, tenemos así en el hombre principalmente la afectación prostática y en la mujer la uterina (17).

Merece un apartado especial la necrosis tubular aguda (NTA), que consiste en un diagnóstico patológico y que se refiere al daño tubulointersticial; que inicia con necrosis y culmina en la muerte celular tisular (17).

#### *2.1.1.3. Manifestaciones clínicas*

Clínicamente la LRA presenta ciertas características, que van a depender de la fase en la que se encuentra el daño renal. Se puede identificar 4 fases:

- Fase inicial: se inicia desde que se expone a los riñones al agente nocivo, hasta cuando se manifiesta clínicamente, con una duración de horas a días (18).
- Fase oligúrica: esta es la fase que cursa con más sintomatología debido a los múltiples cambios que se producen en la economía humana. Inicia con la disminución del flujo de orina con volúmenes menores a 400 ml en 24 horas, y anuria con volumen inferior a los 50 ml en un día; debido a la dificultad para la eliminación de los productos nitrogenados se evidencia una acidosis metabólica, que cursa además con elevación sostenida de la creatinina y el nitrógeno ureico. Al evidenciarse daño en los túbulos disminuye la capacidad del riñón para absorber y secretar los electrolitos, por lo que inicia el desequilibrio electrolítico, entre las principales son la hiponatremia secundaria a la dificultad para filtrar el sodio, la hiperkalemia que su mayor repercusión es la cardíaca, puesto que puede llevar a arritmias que pueden desencadenar la muerte, la hipocalcemia e hiperfosfatemia secundarias a la incapacidad para sintetizar vitamina D; concomitantemente se evidencia una retención hídrica importante secundaria a la incapacidad de filtrar líquidos. Todo esto lleva a manifestaciones clínicas importantes como alteración del estado de conciencia con somnolencia, letargia o estupor, convulsiones, edema cerebral, alteraciones cardiológicas evidenciadas en el electrocardiograma (18).
- Fase diurética: se pone de manifiesto con el incremento de los volúmenes miccionales, se debe tener en cuenta en esta fase las concentraciones electrolíticas intravasculares (18).
- Fase de recuperación: etapa final de la evolución natural de la LRA, que se caracteriza por la recuperación de la funcionalidad renal que incluso puede abarcar tiempos prolongados de hasta 12 meses (18).

Estas fases son seguidas y por lo general se ponen de manifiesto clínicamente cuando la LRA ha avanzado considerablemente, y su intervencionismo tiene que ser inmediato para así evitar el daño permanente y la cronicidad de la misma.

#### *2.1.1.4. Tratamiento de la lesión renal aguda*

El tratamiento de la LRA está encaminado a la recuperación de la funcionalidad renal, impidiendo de esta manera la progresión hacia la cronicidad. Estará relacionado directamente con la causa desencadenante de la injuria renal.

En cualquiera que sea el caso de la LRA el primer paso que se debe realizar es retirar todo tipo de tóxico que empeore la funcionalidad renal, e iniciar medidas que nos ayuden a mejorar el estado general; así tenemos que se debe iniciar la hidratación para mejorar la perfusión renal, además si la causa es obstructiva el objetivo será retirar la obstrucción; además se iniciará el tratamiento de las complicaciones secundarias a la falla renal intraparenquimatosa principalmente, es decir se iniciará con la compensación electrolítica y ácido base si el caso lo amerita y mejorar la diuresis.

Existen casos muy puntuales en los que el tratamiento clínico no ayuda de la manera esperada, por lo que se debe proceder a la realización de TSR, sea hemodiálisis o diálisis peritoneal; para lo cual se tomará en cuenta los criterios incluidos en la clasificación de ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative), entre los que tenemos:

- Fase oliguria o anuria  $< 200\text{ml}$  en 12 horas.
- Acidosis metabólica grave con  $\text{pH} < 7.1$
- Hiperazoemia grave con nitrógeno ureico en sangre (BUN)  $\geq 80\text{mg/dl}$ .
- Hiperkalemia  $\geq 6.5 \text{ mEq/l}$
- Signos clínicos de toxicidad urémica.
- Hiponatremia o hipernatremia grave con  $\text{Na} < 115$  o  $\geq 160 \text{ mEq/L}$ .
- Hipertermia severa.
- Anasarca o sobrecarga de líquidos importantes, que no cede a los diuréticos.
- Insuficiencia orgánica múltiple, que incluye a la insuficiencia renal (15).



### 2.1.2. Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como “la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud (19)”. Además se debe tener en cuenta los criterios diagnósticos establecidos, estos criterios se conocen como marcadores de daño renal o también incluye el  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Dentro de los criterios tenemos:

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos de ERC (19)

<b>Marcadores de daño renal</b>	Albuminuria elevada
	Alteraciones en el sedimento urinario
	Alteraciones electrolíticas y otras alteraciones de origen tubular
	Alteraciones estructurales histológicas
	Alteraciones estructurales en pruebas de imagen
	Trasplante renal
<b>FG disminuido</b>	$FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$

Luego de establecido el diagnóstico de ERC, es necesario analizar el grado en el que se encuentra, por lo que se tomará en cuenta el FG y la albuminuria identificada. Para calcular el FG es necesario usar la creatinina y aplicar fórmulas como Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) o Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaborat (CKD-EPI).

La albuminuria es un estudio de directa observación, en el examen de orina (EMO), en el que se evidencia la cantidad de proteínas eliminadas; en los casos que amerite confirmación se procederá a realizar la proteinuria en 24 horas.

**Tabla 4.** Grados de ERC (19)

Categorías del FG		
Categoría	FG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Descripción
<b>G1</b>	≥ 90	Normal o elevado
<b>G2</b>	60 - 89	Ligeramente disminuido
<b>G3A</b>	45 – 59	Ligera a moderadamente disminuido
<b>G3B</b>	30 – 44	Moderada a gravemente disminuido
<b>G4</b>	15 - 29	Gravemente disminuido
<b>G5</b>	< 15	Fallo renal
Categorías de albuminuria		
Categoría	Cociente A/C	Descripción
<b>A1</b>	< 30	Normal a ligeramente elevada
<b>A2</b>	30 - 300	Moderadamente elevada
<b>A3</b>	> 300	Muy elevado

Las causas de ERC son variadas, sin embargo para hacer el diagnóstico definitivo se debe tomar en cuenta la existencia de comorbilidades previas, teniendo entre las más frecuentes la DM2 e HTA. La progresión del deterioro de la función renal no ha podido ser determinado en tiempo, sin embargo se conoce que el daño se presenta a una velocidad variable, por lo general de manera lenta, irreversible y progresiva (20).

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
Filtrado glomerular			< 30 mg/g <sup>a</sup>	30-300 mg/g <sup>a</sup>	> 300 mg/g <sup>a</sup>
Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )					
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

**Figura 2.** Correlación entre el filtrado glomerular y la albuminuria (19)

En la figura N° 2 se puede evidenciar claramente, que conforme incrementa el estadio de ERC, el riesgo cardiovascular (CV) empeora.

#### *2.1.2.1. Epidemiología de la enfermedad renal crónica*

La ERC se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, debido a los incrementos desproporcionados de estados mórbidos como la DM2, HTA y obesidad que así también son factores de riesgo para el desarrollo del daño renal permanente.

En Estados Unidos de Norteamérica tiene una prevalencia del 15 % por lo que se convierte en la primera causa de morbilidad, en España según el estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España (EPIRCE) se obtuvieron datos del 9.2 % (21).

Según datos de la World Health Organization (WHO) para el 2013, el Ecuador tenía una población de 15 738 000 habitantes, con una edad media de 26 años. Teniendo en cuenta los factores de riesgo para el desarrollo de ERC, en el país se evidenció datos alarmantes con respecto a la intolerancia a la glucosa y el diagnóstico de DM2, en mujeres con una prevalencia del 9.2 % y en varones el 9.8 %; la HTA muestra datos mayores con respecto a los obtenidos en países de la región, así tenemos que en mujeres existe una prevalencia del 32.3 % y en varones del 23.9 %; la obesidad mantiene valores inferiores, en mujeres se evidencia que el 15.7 % de población la padece y en los varones el 28.2 %.

Dentro de las causas de fallecimiento para el 2012 las enfermedades renales se sitúan en el quinto puesto de las causas de mortalidad, por encima de la DM2 y de la HTA.

Mundialmente la problemática de salud pública, pone de manifiesto datos alarmantes, que incitan al personal sanitario a tomar medidas urgentes para modificar los factores de riesgo que conllevan a enfermedades catastróficas como la ERC, que se convierten en un problema psicosocial para quien padece la enfermedad y para su entorno familiar.

#### *2.1.2.2. Factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica*

Para el desarrollo de la ERC se han identificado factores de riesgo que predisponen a la enfermedad. Así se ha podido realizar asociaciones de factores de riesgo entre los que tenemos:

- Factores de susceptibilidad que son todos aquellos que incrementan las probabilidades de desarrollar ERC.
- Factores iniciadores son lo que figuran como causas desencadenantes.

- Factores de progresión son todos los que incrementan el daño renal.
- Factores de estadio final citados así a todos aquellos que empeoran la situación final de la ERC (22,23).

Una manera más común de clasificar los factores de riesgo, es la establecida a través de factores modificables y no modificables:

- Factores de riesgo no modificables
  - Edad: a mayor edad mayor daño renal, la población más afectada es a partir de los 60 años; se sabe que fisiológicamente a partir de los 40 años disminuye el FG en 10 ml/min/1.73m<sup>2</sup> por cada 10 años más.
  - Historia familiar de ERC: familiares en primer o segundo grado que padezcan alguna enfermedad renal que haya llevado a la enfermedad renal que se encuentren en diálisis o hayan recibido un trasplante renal (24).
  - Etnia: las personas afro-caribeños e indio-asiáticos son los más propensos a desarrollar ERC.
  - Género: siendo más común en el hombre que en la mujer.
  - Genética: la predisposición a enfermedades hereditarias como poliquistosis renal.
- Factores de riesgo modificables
  - Comorbilidades: la existencia concomitante de enfermedades endócrino-metabólicas, inmunológicas, cardiovasculares.
  - Hiperfiltración renal como en el caso de la obesidad, HTA, anemia, consumo alto de proteínas, daño renal permanente con disminución de la cantidad de nefronas,
  - Tóxicos: exposición continua a sustancias tóxicas, como medicamentos tipo aminoglucósidos, analgésicos no esteroideos (AINES), contrastes yodados; o a sustancias relacionadas con las labores cotidianas como insecticidas, fungicidas; tabaquismo, picaduras de animales como de abejas.
  - Trastornos urológicos como litiasis renal, hipertrofia prostática benigna (HPB), infecciones de vías urinarias recurrentes y persistentes (21).

Todos estos factores de riesgo, que sumados empeoran el daño renal e incrementan la velocidad de fallo y por consiguiente llevan a los pacientes a un fallo renal terminal.

#### 2.1.2.3. Causas de enfermedad renal crónica

La ERC es una patología multifactorial, no exclusiva del riñón, sino más bien involucrada en la evolución de la mayoría de enfermedades crónicas. Se debe tener en cuenta entre las principales causantes de ERC, las enfermedades endocrino-metabólicas, cardiovasculares, nefrológicas propiamente dichas, inmunológicas, etc.

En la tabla N° 5 podemos evidenciar la frecuencia de las principales causas de ERC, tenemos que tomar en cuenta la incidencia que existe de casos secundarios a DM2, y a causas vasculares como la HTA.

**Tabla 5.** Causas de ERC (21)

<b>Etiología</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Diabetes mellitus 2	24.5
No filiada	20.8
Vascular	16.2
Glomerulonefritis	12.5
Nefropatía intersticial	8.8
Enfermedades poliquísticas	7.1
Sistémicas	4.8
Otras	3.5
Hereditarias	1.7

La importancia de filiar la causa de la ERC, permitirá establecer un tratamiento adecuado en cualquiera de los estadios en la que se encuentre la enfermedad, además de evitar la progresión rápida hacia la TSR.

#### 2.1.2.4. Manifestaciones clínicas

La ERC es una patología que se expresa clínicamente, con poca o casi nula sintomatología en sus estadios iniciales; sin embargo conforme progresa el daño renal, el cuadro clínico se hace evidente, principalmente a partir del estadio 3, para hacerse casi imperceptible en estadio finales; a excepción de las complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente, cuando la enfermedad requiere TSR.

Normalmente el riñón está capacitado para filtrar componentes tóxicos y eliminarlas, así como para producir hormonas y sustancias, que ayudan al funcionamiento del cuerpo humano. Al hallarse enfermo, este órgano ha perdido su capacidad de filtrar y eliminar, así como de producción hormonal.

La aparición de los síntomas, se relaciona con la retención de los productos del metabolismo proteínico como la urea, sustancias nitrogenadas; elevación de la creatinina, electrolitos (fósforo, sodio, potasio) y retención de agua; así como anemia relacionada con la disminución en la producción de sustancias como la eritropoyetina (EPO) y la vitamina D3 (25).

Dentro de las alteraciones que se manifiestan con el daño renal tenemos:

- Alteraciones hematológicas: anemia de enfermedad crónica, manifestada a partir del estadio 3; secundaria a la falta de EPO, a un proceso crónico inflamatorio, o una vida media más corta de los hematíes (21). Alteraciones de la coagulación, provocando estados procoagulables, secundarios al mal funcionamiento de la hemostasia primaria dependiente de defectos intrínsecos de las plaquetas (26).
- Alteraciones del metabolismo mineral-óseo: provocando hiperparatiroidismo secundario, caracterizado por aumento del fósforo sérico y una disminución de la vitamina D activa. El mecanismo compensador para evitar el aumento del fósforo consiste en incrementar los niveles de parathormona (PTH) y de factor de crecimiento fibroblástico con efecto fosfatúrico (FGF-23); lo que como consecuencia produce hipocalcemia. Posteriormente todas estas alteraciones condicionan el desarrollo de un hiperparatiroidismo terciario, teniendo como consecuencia final la redistribución de calcio a nivel sistémico, que favorece el desarrollo de calcificaciones extraóseas patológicas como en las arterias, músculos u órganos, condicionando así en el paciente con ERC un incremento del riesgo CV (21).
- Alteraciones hidroelectrolíticas y ácido-base: presentes principalmente en estadios finales. Los pacientes con ERC cursan por lo general con cuadros de hiperkalemia, acidosis metabólica secundaria a la acumulación de hidrogeniones en la sangre y retención de líquido, lo que ocasiona edemas y elevación de la tensión arterial (21).

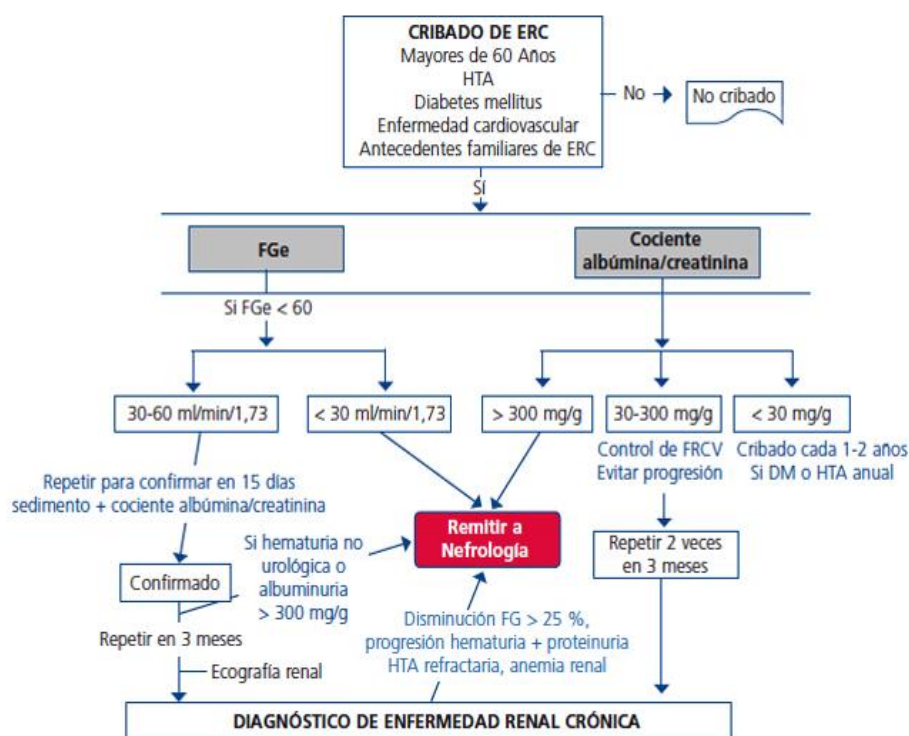
- Alteraciones endócrinas: se ha logrado identificar la presencia de hipotiroidismo subclínico en los pacientes con ERC, situación que se ha correlacionado con el incremento del riesgo CV. Cursan con aumento de prolactina, disminución de testosterona, situaciones que se correlacionan con alteraciones sexuales; además se evidencia alteración en la vía de los glucocorticoides. Como consecuencia de la incapacidad de filtrar, existe un aumento de la concentración de insulina y hormona del crecimiento (21,26).
- Alteraciones inmunológicas: cursan con disminución de la respuesta inmune, predisponiendo a los pacientes con ERC a infecciones bacterianas y víricas, y a las manifestaciones de enfermedades inmunológicas en estadios de uremia avanzados (26). El riesgo de infecciones aumenta, debido al contacto hospitalario y manejo invasivo continuo que mantienen los pacientes en TSR (21).
- Alteraciones en la nutrición: este tipo de pacientes cursan con malnutrición proteínica, secundaria principalmente a las restricciones alimenticias, malabsorción de nutrientes y aumento del catabolismo; esta alteración evidencia cambios en los procesos de cicatrización de heridas, predisposición de enfermedades e intolerancia a la diálisis (26).
- Alteraciones neurológicas: secundarias al estado de uremia crónica, se evidencian episodios de somnolencia, estupor, convulsiones, coma e incluso la muerte por encefalopatía. Además se identifican episodios de neuropatía, secundarias a la causa desencadenante de la ERC (26).
- Alteraciones cutáneas: con cuadros de palidez, combinados con hiperpigmentación café-verdosa por depósitos de urocromos (21).
- Alteraciones cardiovasculares: manifestándose como HTA, incremento del riesgo CV, incremento de la mortalidad secundaria a infarto agudo de miocardio (IAM), remodelamiento ventricular e insuficiencia cardíaca (IC) (26).

#### 2.1.2.5. Cribado de la enfermedad renal crónica

Al ser la ERC una patología que se diagnostica por lo general en estadios avanzados, se debería realizar cribado temprano, en todas las personas con factores de riesgo para el desarrollo de daño renal, así tenemos:

- Personas > 60 años.

- Obesidad (Índice de Masa Corporal - IMC)  $> 30 \text{ kg/m}^2$ .
- DM1 con más de 5 años de evolución.
- DM2 sin importar el tiempo de diagnóstico, ni la edad del paciente.
- Familiares en primer grado con enfermedad renal.
- Presencia de enfermedades hereditarias (poliquistosis renal, síndrome de Alport, etc.) o con asociación familiar (glomerulonefritis, nefropatías intersticiales).
- Enfermedades obstructivas del tracto urinario.
- Pacientes en tratamiento prolongado con fármacos nefrotóxicos (litio, mesalazina, anticalcineurínicos, antiinflamatorios no esteroideos - AINES, etc.).
- Sujetos con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (hiperlipidemia, obesidad, síndrome metabólico, fumadores).
- Antecedentes de lesión renal aguda.
- Pacientes con infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes y neoplasias (23).



**Figura 3.** Cribado de enfermedad renal crónica (19)

El cribado temprano permitirá retrasar o evitar la progresión del daño renal, hasta el estadio 5 en donde el tratamiento es inevitablemente con TSR.



Cuando el diagnóstico de ERC se ha realizado, es necesario tomar en cuenta el criterio del nefrólogo, por lo que se deberá remitir al paciente a esta especialidad; teniendo como criterios absolutos a los pacientes con un “FG < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (excepto > 80 años sin progresión renal) y/o albuminuria < 300 mg/g (23)”. Se debe tomar en cuenta los criterios del consenso del 2013 para referir los pacientes;

- FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- FG entre 30 - 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, con hematuria y/o cociente albúmina/creatinina en orina > 300 mg/g.
- Cociente albúmina/creatinina > 300mg/g.
- Disminución de FG superior al 25 %.
- Hematuria y proteinuria.
- HTA refractaria (21).

La atención médica oportuna por un especialista, permitirá disminuir los datos de morbi-mortalidad secundaria a ERC; y sobretodo incrementar el diagnóstico y tratamiento en estadios tempranos, evitando los tratamiento de TSR.

#### *2.1.2.6. Diagnóstico de la enfermedad renal crónica*

El diagnóstico de la ERC, por lo general se realiza como un hallazgo incidental en algún control médico ocasional, debe sospecharse en todo paciente con factores de riesgo para el desarrollo de dicha enfermedad.

La valoración se realizará con un examen de sangre con medición de creatinina, la que nos permitirá calcular el FG, usando cualquiera de las 3 fórmulas; teniendo mejores resultados con la del CKD-EPI, ya que ha demostrado mayor exactitud en el cálculo y una predicción mejorada del FG (21). Los grados para el diagnóstico de la ERC se citan en la tabla N° 4.

Según las últimas guías de manejo en pacientes con ERC con un FG entre 45 y 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, se debe proceder a confirmar el diagnóstico mediante la medición de cistanina C y a su vez el cálculo del FG a partir del aclaramiento de esta sustancia.

Otro parámetro a ser tomado en cuenta es la albuminuria en un examen de orina espontánea, de preferencia la primera de la mañana, y en caso necesario, la confirmación con la proteinuria de 24 horas. Se debe considerar el cociente albumina/creatinina,

especialmente en personas que cursen concomitantemente con HTA, DM2 o patologías glomerulares, ya que permite realizar un estudio más específico (21).

Las alteraciones en el sedimento urinario, son otro parámetro que nos permite diagnosticar ERC; cuando se hayan descartado otros procesos que puedan estar desencadenando alteraciones urinarias. Mediante estudios de imagen se puede realizar el diagnóstico ecográfico de la morfología renal y en ocasiones buscar la causa de la ERC (21) (26).

#### *2.1.2.7. Progresión de la ERC*

La evaluación a los pacientes con ERC, se deberá hacer de acuerdo al estadio en el que se encuentran y la asociación con el riesgo cardiovascular y de progresión.

Los pacientes que tienen un daño renal leve, pueden ser evaluados 1 vez al año; los pacientes en estadios medios deben ser valorados cada 6 meses; y los pacientes que se encuentran en estadios avanzados y que cursan con riesgo incrementados, deben visitar cada 3 o 4 meses al especialista.

El seguimiento oportuno y adecuado de los pacientes, permitirá actuar de manera inmediata, en caso de que se observe alguna alteración perjudicial, que vaya a empeorar el estadio actual.

La ERC puede en cualquier momento cambiar de estadio, sin importar en el que se encuentre, es por esto que se ha definido a la progresión como “un descenso sostenido del  $FG > 5 \text{ ml/min/1,73m}^2$  al año o por el cambio de categoría (de G1 a G2, de G2 a G3a, de G3a a G3b, de G3 a G4 o de G4 a G5), siempre que este se acompañe de una pérdida de  $FG \geq 5 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (19)”.

Siempre que se evidencia una progresión en el daño renal, se debe indagar sobre el causal que está provocando este empeoramiento. Sea el origen secundario a la causa inicial o a una nueva patología sobreañadida; se deberá revalorar los factores de riesgo, para hacer hincapié en la modificación de hábitos perjudiciales y así poder evitar mayor progresión y retrasar la llegada a la TSR.

Se puede predecir la progresión de la ERC, si se halla la presencia de factores como la proteinuria, HTA, DM, enfermedad cardiovascular, tabaquismo, obesidad, raza negra o asiática, consumo crónico de AINES, obstrucción del tracto urinario (21).

#### 2.1.2.8. Tratamiento de la enfermedad renal crónica

El tratamiento de la ERC, va encaminado al manejo de las complicaciones con las que cursa esta enfermedad. La terapéutica estará dirigida a tratar las situaciones que empeoran, de acuerdo a los estadios en los que se encuentre la ERC; así tenemos que a partir de un  $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  se encuentran la hipertensión arterial, la anemia, el hiperparatiroidismo, la hiperfosfatemia, el déficit de vitamina D3 activa, la acidosis e hipoalbuminemia (19).

El tratamiento será de manera integral, personalizando las acciones a cada paciente. La terapéutica inicial está dirigida a cambios en el estilo de vida, apoyo psicológico al paciente y a la familia, así como el tratamiento médico dirigido por el médico especialista.

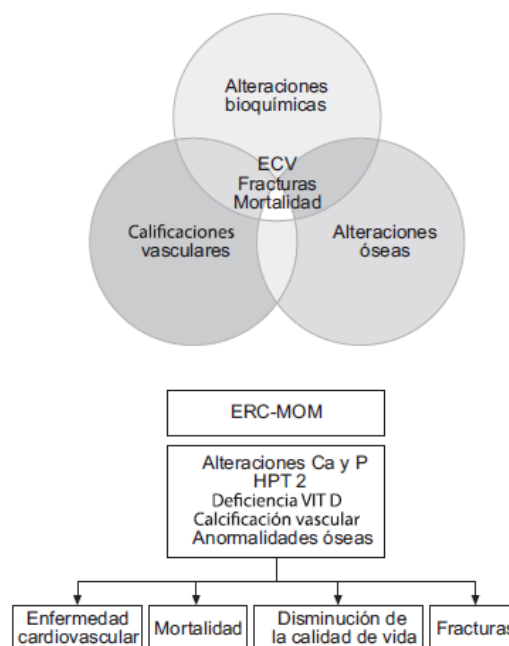
**Tabla 6.** Prevalencia de las principales complicaciones de la ERC (19)

Complicación	Filtrado glomerular $\text{ml/min/1.73m}^2$				
	$\geq 90$	60 - 89	45 - 59	30 - 44	$< 30$
<b>HTA</b>	18.3	41	71.8	78.3	82.1
<b>Anemia</b>	4	4.7	12.3	22.7	51.5
<b>Hiperparatiroidismo</b>	5.5	9.4	23	44.9	72.5
<b>Hiperfosfatemia</b>	7.2	7.4	9.2	9.3	23
<b>Déficit de 25 (OH) Vit D</b>	14.1	9.1	10.7	10.7	27.2
<b>Acidosis</b>	11.2	8.4	9.4	18.1	31.5
<b>Hipoalbuminemia</b>	1	1.3	2.8	9	7.5

## 2.2 Metabolismo mineral óseo en la enfermedad renal crónica

Una de las funciones de los riñones es el control del metabolismo mineral – óseo, basado en la homeostasis del calcio y fósforo, en conjunción de funciones de la hormona paratiroidea, del factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23) de los huesos y del intestino. Cuando esta función de control se ha perdido como consecuencia del daño renal, se evidencian alteraciones del metabolismo mineral-óseo (AMO), que ocurren como consecuencia de las “alteraciones bioquímicas, esqueléticas y las calcificaciones extraesqueléticas (27,28)”, y se expresan como:

1. Anormalidades del calcio (Ca), fósforo (P), parathormona (PTH) y vitamina D.
2. Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, resistencia y crecimiento longitudinal.
3. Calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos (27).



**Figura 4.** Alteraciones del metabolismo mineral óseo (AMO) (27)

Dichas alteraciones causan cambios a nivel sistémico provocando así manifestaciones clínicas graves como las calcificaciones vasculares, que incrementan el riesgo cardiovascular en todos los pacientes con ERC incluso en aquellos en estadios tempranos

con un  $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , en los cuales se ha demostrado que ya se manifiestan las AMO con cambios bioquímicos.

### **2.2.1. Control del metabolismo mineral-óseo**

El metabolismo mineral-óseo está determinado por múltiples factores entre ellos el metabolismo del Ca y P, así como la acción de la PTH. Normalmente el cuerpo humano contiene tanto Ca como P en sus compartimientos celulares intra y extravasculares, constituyéndose así sustancias activas en la formación principal de elementos del esqueleto humano como su participación en los huesos, tejidos blandos, excitabilidad celular, entre otras.

#### **2.2.1.1. Mecanismo de acción del eje Ca-P-PTH-Vitamina D-FGF-23**

La función del riñón para la homeostasis del Ca y P está determinada por una interacción de factores hormonales, proteínicos, minerales y enzimáticos. Cuando la ERC evoluciona progresivamente a lesión renal permanente con disminución de la masa renal, provoca un incremento en la producción del FGF-23 que sumado con la alteración de la masa renal, inducen la disminución de la producción de 1-alfa-hidroxilasa que es la enzima encargada de sintetizar el calcitriol (forma activa de la vitamina D); lo que produce una baja en los niveles del calcitriol, que conlleva a alterar la absorción intestinal de Ca promoviendo la hipocalcemia; esta hipocalcemia es la señal de estímulo para el incremento en la producción de PTH. A nivel óseo la PTH libera Ca y P, a nivel renal incrementa la reabsorción de Ca e inhibe la reabsorción de P, además estimula la producción de 1-alfa-hidroxilasa, al existir mayor formación enzimática se produce un incremento de los niveles de calcitriol, provocando así un aumento en la absorción de Ca y P en el intestino; como resultado final hay un incremento en los niveles séricos de Ca y una disminución del P (28,29). La funcionalidad renal afecta claramente el metabolismo del P, con la disminución de reabsorción de este mineral, situación que provoca una estimulación de las glándulas paratiroides provocando incremento en la síntesis y liberación de FGF-23 desde los osteocitos, esta proteína provoca la activación de la ruta de mitogen activated protein kinases (MAPK) que conlleva a la disminución de la PTH. Para producir estos cambios es necesario que se una al receptor de FGF-23 (FGFR-23) y al correceptor Klotho, codificada por el gen del mismo nombre, el mismo que ha sido “relacionado con el envejecimiento

premature, atherosclerosis, osteoporosis, calcifications of the vascular media, cardiac muscle and other soft tissues, as well as hyperphosphatemia (28)” (30).

#### *2.2.1.2. Hiperparatiroidismo secundario*

El hiperparatiroidismo secundario está determinado por las alteraciones que se producen a nivel de las glándulas paratiroides, que son las encargadas del control del metabolismo del Ca mediante los receptores de Ca (CaR) así como determina los valores de vitamina D mediante su receptor VDR, es así que cambios en la calcemia sérica inducen variaciones en la concentración de la PTH, por lo tanto en hipercalcemia se produce una disminución en la producción de PTH y en la hipocalcemia aumenta la PTH. El calcitriol ejerce funciones sobre la secreción de la PTH, incrementando la absorción intestinal de Ca y la resorción del Ca óseo.

En la ERC se ha logrado demostrar que la PTH actúa de una manera equívoca, secundaria a la disminución de las VDR y CaR así como el daño inducido por el incremento en el tamaño de las glándulas paratiroides con aumento en la producción hormonal, este constituye el principal factor desencadenante del hiperparatiroidismo secundario, que conforme incrementa el daño renal hasta los estadios más tardíos incluso en pacientes con TSR y trasplante, estas glándulas muestran una actividad casi a los mecanismos de regulación y a los estímulos (28).

El problema principal se basa en la pérdida de la funcionalidad del FGF-23 y de la PTH, es así que en la ERC tardía ambos mecanismos se encuentran incrementados en actividad, que conllevan al desequilibrio mineral y hormonal, con resultados finales de depósitos anómalos de Ca en lugares no habituales, como en el sistema cardiovascular y tejidos blandos.

### ***2.3 Calcificaciones vasculares***

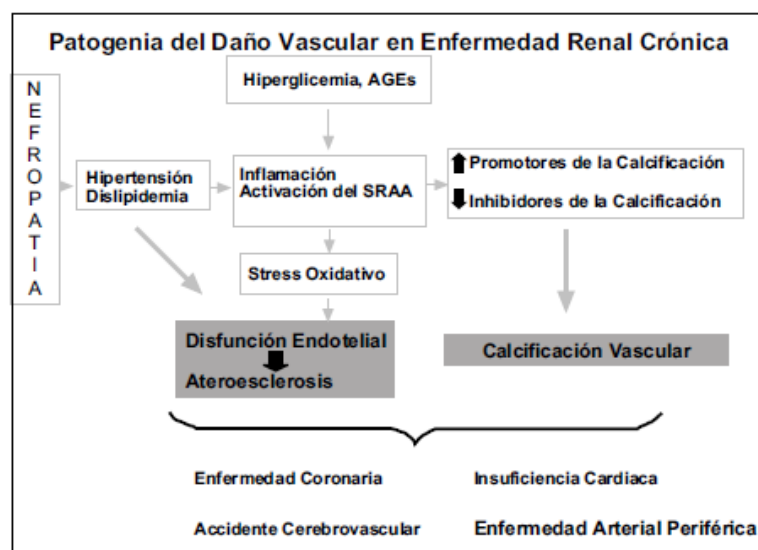
Las calcificaciones vasculares son parte de los factores que incrementa el riesgo cardiovascular de la población en general y de manera especial en los pacientes con ERC (31). Se manifiestan como un estado de envejecimiento prematuro; el cual se incrementa en los estadios finales de la ERC, en especial en aquellas personas que se encuentran en tratamiento dialítico, siendo un factor directamente proporcional al tiempo de permanencia en TSR.

El sistema vascular es afectado mediante los depósitos de fosfato cálcico a manera de cristales de hidroxapatita, a nivel de las capas que conforman las arterias. Se ha logrado determinar la presencia de calcificaciones en la capa íntima asociadas a placas de ateroma secundarios a los depósitos de lípidos, y a calcificaciones de la capa media conocida como esclerosis de Mönckeberg (32), por depósitos a nivel de la matriz extracelular dando como resultado el proceso de arterioesclerosis (33). La ERC es una patología, al igual que la DM2, obesidad y envejecimiento fisiológico que se relacionan con la afectación de las arterias en su capa media, siendo este problema la relación principal con riesgo cardiovascular provocando principalmente IAM, angina de pecho y finalmente la muerte súbita (33).

### ***2.3.1. Fisiopatología de las calcificaciones vasculares en la enfermedad renal crónica***

El desarrollo de las calcificaciones vasculares ha sido estudiado a lo largo de mucho tiempo, su importancia radica en los efectos cardiovasculares que ejercen en el cuerpo, incrementando el riesgo cardiovascular en los pacientes con ERC, especialmente en estadios tardíos que ya son tratados con TSR.

Múltiples son los factores que influyen en los depósitos de material óseo en tejidos blandos y vasculares, existiendo eventos inhibidores y sustancias favorecedoras para su desarrollo. Se ha logrado determinar factores diferentes para la manifestación de calcificaciones de manera precoz o rápidamente progresiva. Existen diferencias raciales entre la población afroamericana y la caucásica siendo la primera la mayormente afecta por calcificaciones; el género se ha convertido en un factor importante puesto que las mujeres se encuentran mayormente afectadas por la osteoporosis y osteopenia incrementando así la pérdida de minerales; las diferencias etarias son una característica importante de manifestación, pues los niños padecen alteraciones en el crecimiento y mineralización ósea cuando se encuentran en TSR (34). La figura N° 5 muestra un resumen de la patogenia asociada al daño vascular.



**Figura 5.** Patogenia de las calcificaciones vasculares (3)

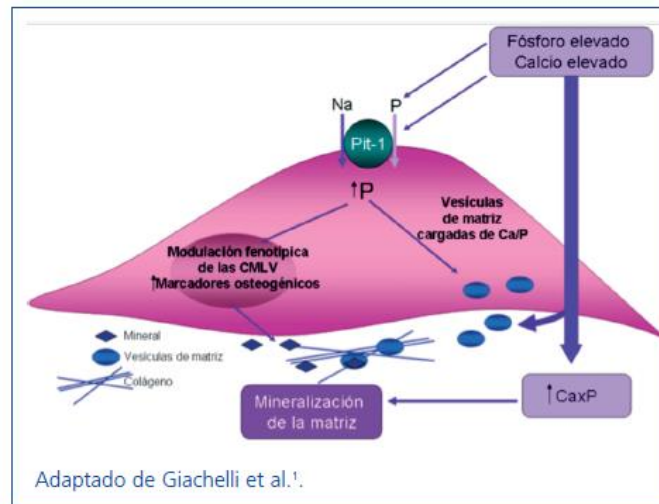
#### 2.3.1.1. Mecanismos que favorecen el desarrollo de calcificaciones vasculares

Las calcificaciones vasculares tienen en su formación sustancias y factores que promueven su desarrollo entre las que tenemos:

- *Alteraciones genéticas:* múltiples estudios han mostrado la relación que existe entre las mutaciones de genes, como el ENPP1 y NT5E manifestando sus alteraciones en la producción de calcificaciones en las válvulas cardíacas durante la infancia y eventos cardiológicos tipo IAM; por lo que no se puede descartar la posibilidad de la intervención de estos genes y muchos más, como precursores de las calcificaciones vasculares a nivel sistémico (35).
- *Actividad del calcio y fósforo:* ambos minerales han sido catalogados como “mecanismos pasivos de la calcificación”. Su importancia se basa en las alteraciones que provocan en los pacientes con ERC. Estos cationes se encuentran aumentados en la patología renal, su acción se centra en las células musculares lisas vasculares (CMVL); a nivel de la membrana celular se encuentran un cotransportador NPC Pit-1 específico en su actividad para ayudar al ingreso del Ca y P hacia la matriz celular; el P actúan activando señales internas para la producción de genes osteogénicos y el Ca estimula el ARNm para incrementar los cotransportadores; la acumulación de P en la célula induce secreción de moléculas



minerales que vuelven más susceptible a las CMVL a la calcificación (32,36). La figura N° 6 pone de manifiesto los cambios que se producen secundarios al déficit de Ca y P sobre las CMVL.



**Figura 6.** Efectos del Ca y P sobre CMVL (32)

- *Función del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-23):* este factor es producido por osteocitos, osteoblastos, glándulas salivales, estómago, músculo esquelético, cerebro, hígado, corazón y glándula mamaria, catalogado como un inhibidor de la mineralización. En condiciones normales actúa como un contrarregulador de la vitamina D, y requiere de un cofactor para ejercer su función. En los pacientes con ERC su actividad está incrementada lo que conlleva a un aumento en la excreción de fosfato a nivel del túbulo contorneado proximal (34).
- *Gen Klotho:* este gen codifica una proteína que está relacionada con el FGF-23, convirtiéndose en el cofactor de su actividad; se expresa en el tejido adiposo, riñón, páncreas, placenta, hígado, gónadas, vejiga, colon. Su actividad está ligada a la supresión en la producción de la vitamina D, además interviene en la producción y liberación de PTH. La combinación de FGF-23 y Klotho provocan no solo alteraciones en el metabolismo del fósforo sino que intervienen también en el metabolismo de la PTH (34).
- *Cambios moleculares:* se ha identificado la existencia de un factor de transcripción, llamado Run-2 (Runx2), que actúa en la regulación de la maduración de osteoblastos y condrocitos, para producir la matriz celular. En los pacientes con

ERC se ha logrado identificar que el estado urémico favorece la expresión de Runx2; situación que favorece la calcificación vascular (37,38).

- *Alteraciones en el fenotipo de las CMVL:* la sensibilidad de las CMVL esta previamente establecida, por la capacidad que tienen para la transformación hacia osteo/condrocitos y así empezar con la producción de matriz celular llena de colágeno y proteínas, que participan en el proceso de calcificación. Su conversión se manifiesta por la presencia del factor Runx-2, que en condiciones normales se manifiesta en el desarrollo del hueso. Se ha identificado además factores de transcripción coadyuvantes como el MSX2, Sox9 y osterix (33). La presencia en la ERC estadio 5 de un estado urémico persistente y complicado hace que el factor Runx-2 junto con su osteoponina induzca un mecanismo de calcificación incrementando la producción del cotransportar Pit, llevando al incremento de Ca y P en la célula. Por otro lado se intentan comprobar que la capacidad de conversión que tendrían las células vasculares multipotentes (MVSC) en osteoclastos, favorece la calcificación vascular (35).
- *Estrés oxidativo:* en condiciones normales el estrés oxidativo está ligado con la modulación osteogénica de las células vasculares y del hueso; por lo tanto en el paciente con ERC el estado urémico induce un incremento del estrés oxidativo provocando así una pérdida en el control de la acción del estrés oxidativo sobre la diferenciación osteogénica (37).
- *Calcificación vascular mediada por cambios en el ácido ribonucleico (ARN):* mediante varios estudios se ha logrado confirmar la existencia de un tipo de micro ARN (mi ARN), que migra en forma de vesículas de matriz de célula a célula o mediante el flujo sanguíneo. Esta migración afecta la transcripción del ARNm durante las etapas del embrión, cuya actividad está dirigida a cambiar el fenotipo de las CMVL perdiendo su capacidad de contractilidad, convirtiéndolas en células con mayor facilidad para la calcificación (33).
- *Osteocalcina:* la osteocalcina (OC) es una proteína de la matriz celular dependiente de vitamina K, cuya actividad aun no es concluyente, sin embargo se la ha relacionada con la diferenciación celular y la mineralización ósea, puesto que induce una modificación genética provocando una vía adaptativa a la hipoxia secundaria al proceso inflamatorio crónico (35).

### 2.3.1.2. Mecanismos que inhiben el desarrollo de calcificaciones vasculares

La inhibición de calcificaciones vasculares esta mediada por diferentes sustancias que actúan sistémicamente incluso en pacientes con ERC estadio 5 que cursan con TSR, así podemos citar:

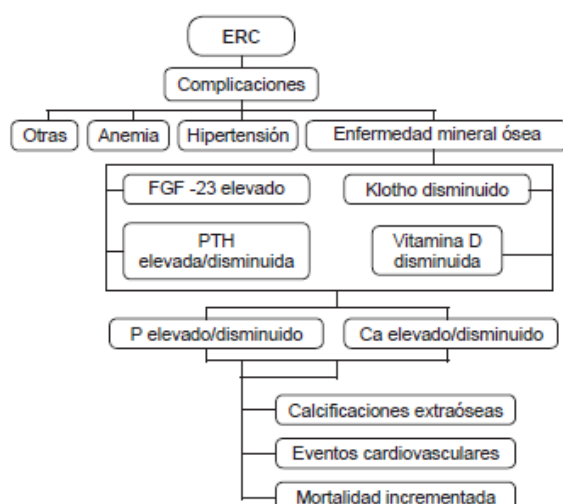
- *Actividad de la fetuina A*: la fetuina A es una globulina plasmática que en la normalidad es producida en el hígado y actúa como un reactante de fase aguda inverso, es decir se reduce durante la inflamación, cuya función se ha relacionado con la capacidad de captar Ca y P en el suero, formando las calcipartículas B que son extraídas posteriormente de la circulación a través del sistema reticuloendotelial. Al ser la ERC un estado de inflamación persistente, esta globulina está disminuida, por lo tanto su actividad está reducida con respecto a la posibilidad de captar el Ca e inhibir la calcificación vascular. La relación demostrada de los valores de fetuina A es indirectamente proporcional a la existencia de calcificaciones en la arteria coronaria (33,39).
- *Proteína gamma-carboxiglutamato (MGP)*: esta proteína vitamina K dependiente, se encuentra en concentraciones elevadas en las arterias y el hueso actuando como regulador local de la calcificación vascular. Los estudios sobre esta proteína aún se encuentran en curso, sin embargo se ha logrado demostrar en modelos animales que la deficiencia de MGP cursa con calcificación de las arterias por aumento en la elastasa (33).
- *Actividad de la osteoprotegerina (OPG)*: en la persona sana la actividad osteoclástica (formación) y osteoblástica (resorción) en el hueso, está ligada a la actividad de factores de membrana como el RANKL (ligando receptor del activador del factor nuclear Kappa-B), que debe unirse a su receptor RANK (receptor del activador del factor nuclear Kappa-B) para activar las funciones osteoclásticas celulares. Esta actividad está limitada por la OPG que se une al RANKL inhibiendo la unión normal al receptor, que conlleva a la inhibición de la actividad osteoclástica, por lo que se mantiene la función osteoblástica de nueva formación ósea.
- *Osteopontina (OPN)*: la OPN es una fosfoproteína que en la normalidad actúa inhibiendo la formación de cristales de hidroxapatita así como la función osteoclástica, que debe ser fosforilada para activarse. En el caso de la ERC que se convierte en un estado inflamatorio persistente, se ha evidenciado que la

fosforilación permanente induce un cambio en la OPN convirtiéndola en una citoquina proinflamatoria y una sustancia proangiogénica, lo que favorece la mineralización vascular. Estos datos aun no son concluyentes para establecerla como un causal directo, sin embargo ya se ha podido deducir que contribuye a las presencia de calcificaciones (35).

- *El pirofosfato*: el pirofosfato es una enzima que regula la cantidad de fosfato a nivel extracelular, que esta codificado por el gen ectonucleótido pirofosfato/ fosfodiesterasa 1 (ENPP-1). La actividad del ENPP-1 es inhibido por la fosfatasa alcalina no específica de los tejidos (TNAP). La actividad de la TNAP esta aumentada en los pacientes con calcificaciones arteriales que se mantiene en un estadio urémico persistente como es el caso de los pacientes con ERC; por lo tanto el control del pirofosfato sobre el ingreso del fosfato a la célula se altera provocando hiperfosfatemia, convirtiéndose en un factor abolido por el estado crónico de la enfermedad (33).

Se ha considerado la influencia de los cambios bioquímicos durante la HD en las calcificaciones vasculares, sobre todo se ha atribuido el favorecimiento a la alcalinización que se realiza durante el proceso de diálisis, y a la acidosis como un favor protector (40). Es evidente que las calcificaciones vasculares se producen por la interacción de varios factores alterados en su funcionamiento, tanto inhibidores como favorecedores; su manifestación clínica es poco evidente, sin embargo las implicaciones finales pueden ser mortales. El recambio óseo mineral puede manifestar como enfermedades de alto recambio expresada en valores altos de PTH y de bajo recambio con PTH normal o baja (41).

La figura N° 7 pone de manifiesto de una manera concreta la fisiopatología en el proceso de las calcificaciones vasculares.



**Figura 7.** Fisiopatología de las calcificaciones vasculares en ERC (34)

#### 2.3.1.3. *Papel de la hemodiálisis en las calcificaciones vasculares*

Se ha considerado la influencia de los cambios bioquímicos durante la HD en las calcificaciones vasculares, sobre todo se ha atribuido el desarrollo a la alcalinización que se realiza durante el proceso de diálisis.

Múltiples estudios han comprobado que la alteración de las concentraciones de los baños de Ca durante la TSR, es el principal factor involucrado en el procedimiento, por lo tanto la alteración que se da en el producto Ca x P no se ha relacionado directamente. Sin embargo valores > 75 mg/dl han sido correspondidos con el desarrollo de calcificaciones (40,42), sin embargo estos valores pueden ser modificados de acuerdo a la edad.

La gran mayoría de personas en el mundo están expuestas a las calcificaciones vasculares en su manifestación sistémica, sin embargo aquellas que padecen enfermedades crónicas están envueltas en un círculo que incrementa el riesgo y la producción de estas, aumentando así el envejecimiento celular y la muerte.

Se ha evidenciado un incremento del riesgo cardiovascular, como consecuencia de las AMO. El incremento de la mortalidad por estas causas, aumenta considerablemente a través de los años, tornándose en un problema importante para la salud pública mundial.

#### 2.3.2. *Métodos diagnósticos de las calcificaciones vasculares en la ERC*

El diagnóstico de las calcificaciones vasculares se puede realizar mediante el cuadro clínico del paciente, sin embargo la existencia de pocos signos y síntomas hace que esta

determinación se torne un problema evidente. Para esto se puede usar el signo de Osler que consiste en una falsa lectura de los valores de la presión arterial, dados por el incremento de la tensión arterial sistólica secundario al aumento de la resistencia vascular. Para suplir esta incapacidad, se ha logrado implementar estudios desde los básicos y económicos hasta los más sofisticados y costosos, los mismos que han sido agrupados en 2 categorías, los métodos cualitativos y cuantitativos.

- *Métodos cualitativos:* en este grupo tenemos las radiografías (Rx) y el ecocardiograma. Entre los estudios radiográficos se citan la Rx simple de manos que permite evidenciar las calcificaciones a nivel de las arterias radiales, cubitales e interóseas; de los pies para identificar los cambios en las arterias interóseas, pedias y tibiales posteriores; la simple de pelvis que permite evidenciar las calcificaciones de las arterias iliacas, femorales y de la aorta; y finalmente la de tórax para evaluar la aorta. El ecocardiograma es un estudio que permite valorar las calcificaciones a nivel de las válvulas cardiacas (43).
- *Método cuantitativo:* la tomografía axial computarizada (TAC) multicorte y la tomografía computarizada por emisión de positrones, permiten la identificación de las calcificaciones de las arterias coronarias. Su uso es favorable por la sensibilidad elevada que poseen, sin embargo el alto costo económico hace que se tornen en estudios poco accesibles para el diagnóstico. Es de los pocos métodos que permiten evaluar el inicio y la progresión de las calcificaciones, pero no permite la diferenciación entre el origen de la calcificación, si esta se encuentra en la capa íntima o la media (43,44). La biopsia ósea con histomorfometría es el estudio gold estándar para el diagnóstico de las AMO (45).

Con ambos métodos se ha logrado determinar la presencia de las calcificaciones vasculares. Lo importante del diagnóstico, radica en el seguimiento que se debería realizar en los pacientes con factores que incrementan las AMO como es el caso de las pacientes con ERC.

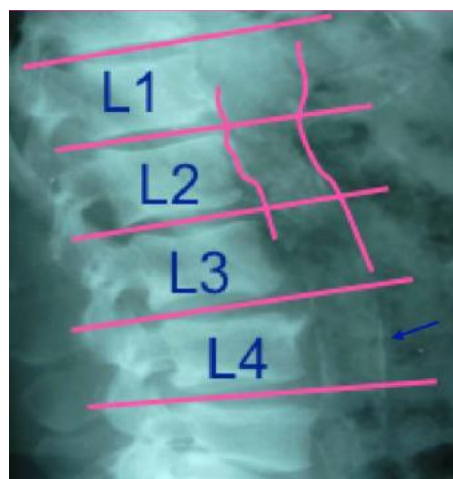
A lo largo de los años, múltiples estudios han sido diseñados con el objetivo de valorar las calcificaciones vasculares y su relación con el daño sistémico, así como la conexión que existe con el incremento del riesgo cardiovascular. En el caso de la ERC, se debe citar el índice de Kaupilla y de Adragao. Ambos índices valoran de una manera simple, accesible y de bajo costo la presencia de calcificaciones vasculares; sin embargo cuentan con un

inconveniente, ya que no permiten identificar con claridad el origen de la calcificación, es decir no se logra evidenciar si es dependiente de la capa media o íntima de la arteria.

Ambos índices son convenientes al momento de calcularlos; la realización de las Rx son de acceso fácil a cualquier nivel de salud, son estudios económicos y de fácil interpretación para quien valora las imágenes, además de que poseen una alta sensibilidad y especificidad.

#### 2.3.2.1. *Índice de Kaupilla para el diagnóstico de calcificaciones vasculares*

Este índice se calcula a través de la valoración de una Rx lateral de columna lumbar que debe incluir las 2 últimas vértebras dorsales y las 2 primeras vértebras sacras, en la cual se va a evidenciar la presencia de calcificación vascular aórtica a nivel abdominal, con evidencia de la placa en la cara anterior y posterior a la columna, desde la vértebra lumbar L1 a L4. Ante la presencia de la calcificación se establece un score de 1 a 3 por cada cara de la vértebra, que dependerá directamente de la evidencia de radio-opacidad de la placa a nivel lumbar, catalogando la presencia como 1 cuando es leve, 2 moderada y 3 severa de acuerdo a la longitud de la placa identificada. Se obtendrá un score por cada vértebra, por lo tanto un índice final de 24 (43,46). La figura N° 8 muestra un ejemplo sobre la presencia de calcificaciones vasculares en una Rx lateral de abdomen.



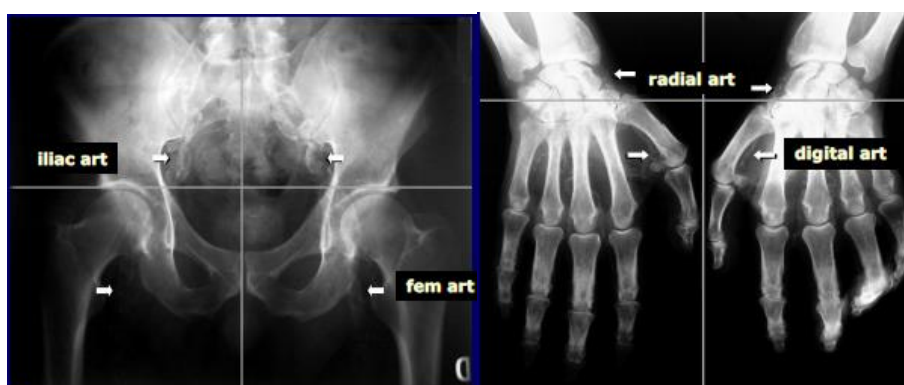
**Figura 8.** Rx de columna lumbar para identificar el índice de Kaupilla (43)

La principal característica que se ha logrado demostrar con múltiples estudios, es la adecuada correlación que existe entre la presencia de calcificaciones vasculares en la aorta abdominal con la existencia a nivel de las arterias coronarias en el corazón (9).

### 2.3.2.2. *Índice de Adragao para el diagnóstico de calcificaciones vasculares*

Para calcular el índice de Adragao, se valora las Rx simples de manos y de pelvis, a las cuales se les va a trazar líneas imaginarias para el dibujo de cuadrantes.

En las placas de las manos se traza una línea vertical que va a lo largo de los dedos índices y una transversal que pasa por la parte superior del carpo; en la pelvis se dibuja una línea vertical que atraviesa la parte media de la columna lumbar y una horizontal que atraviesa por la parte superior de las cabezas femorales, obteniendo 4 cuadrantes en cada placa radiológica (Fig N° 9) (46). Se asigna un valor de 1 o 0 respectivamente ante la presencia o ausencia de las calcificaciones en cada cuadrante; se suma la cantidad total de calcificaciones con un máximo de 8. El índice de Adragao resulta positivo con un score  $\geq 3$ , traduciéndose en un alto riesgo cardiovascular, por debajo de este valor se cataloga como riesgo cardiovascular bajo (7,43).



**Figura 9.** Rx de manos y pelvis para el cálculo del Índice de Adragao (47)

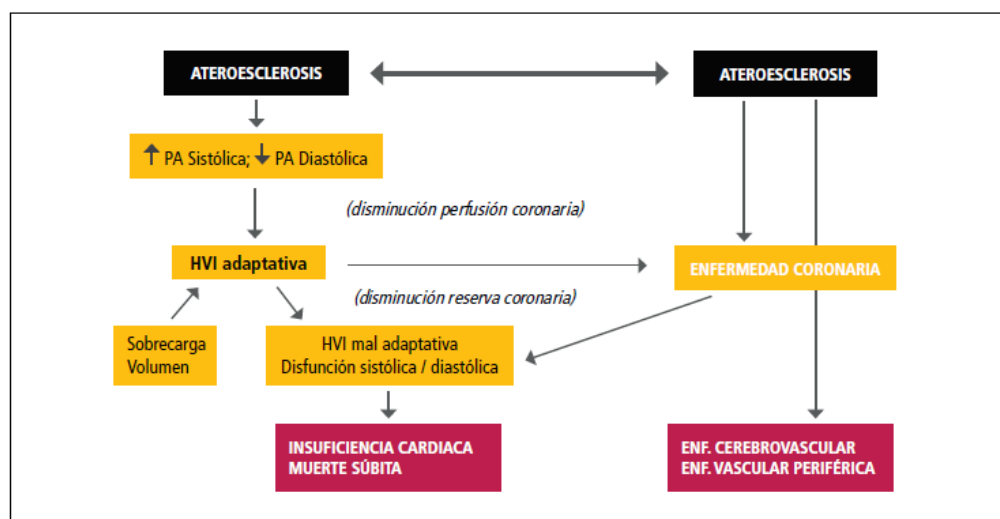
Este score es usado como un predictor de mortalidad cardiovascular, de hospitalización secundaria a causas cardiovasculares y a enfermedad vascular (48).

### 2.3.3. *Daño cardiovascular secundario a las calcificaciones vasculares en ERC*

“Los eventos cardiovasculares suponen la primera causa de morbilidad en pacientes con ERC (40)”. Múltiples estudios han demostrado la relación estrecha que tiene la disminución del FG con el incremento del riesgo CV, especialmente con valores de  $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , sumado a los factores modificables y no modificables propios de cada persona. Dentro del proceso de calcificación vascular, el depósito de lípidos y material procalcificante favorecen la aparición de las calcificaciones en las arterias, por lo tanto la



afectación que se produce a nivel sistémico consiste en el daño de la función de conducción y de amortiguación del sistema cardiovascular (49).



**Figura 10.** Proceso de aterosclerosis y arterioesclerosis (49)

Las implicaciones clínicas de la anormalidad de las funciones, consiste en la aterosclerosis influyendo en la disminución del flujo a nivel arterial, conllevando a la isquemia de los tejidos, manifestándose clínicamente como IAM, enfermedad cerebrovascular (ECV) y enfermedad vascular periférica (EVP). El otro proceso que se relaciona es la arterioesclerosis que se manifiesta con la calcificación de la capa media de los vasos sanguíneos, con implicaciones clínicas importantes a nivel cardíaco, ya que al disminuir la elasticidad de las arterias se incrementa la resistencia vascular provocando en el corazón el incremento de la masa para poder ejercer la función de contractibilidad. Como consecuencia hay una disminución en la distensibilidad de la aorta, hipertrofia ventricular izquierda e incremento de la postcarga miocárdica, teniendo como resultado final la insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares, fibrilación auricular e incluso el IAM (50). Los pacientes con ERC mantienen un riesgo cardiovascular incrementado con respecto a la población en general, pues “la rigidez arterial es considerada actualmente un potente predictor independiente de mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC terminal en hemodiálisis (49)” (51).

## **CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS**

### ***3.1. Problema de investigación***

La ausencia de actualización en conocimientos sobre los efectos de las calcificaciones vasculares como factores de riesgo cardiovascular, ha impulsado la realización de la presente investigación para el desarrollo de la valoración de las alteraciones óseo-minerales en los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5.

### ***3.2. Objetivos***

#### **3.2.1. Objetivo general**

- Examinar la presencia de calcificaciones vasculares periféricas a nivel de manos y pelvis, y determinar el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5.

#### **3.2.2. Objetivos específicos**

- Determinar el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5, a través del score de Adragao.
- Demostrar el riesgo cardiovascular según la escala de Framingham en los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5.
- Estimar la prevalencia de comorbilidades como factores de riesgo cardiovasculares que incrementan la mortalidad en pacientes renales terminales.
- Relacionar el grado de insuficiencia renal con los cambios minerales que se producen en los pacientes con enfermedad renal terminal, de acuerdo a los cambios en el calcio, fósforo, parathormona.
- Validar la radiografía simple de manos y pelvis, como herramienta de cribado y seguimiento de las calcificaciones vasculares para la población de pacientes con insuficiencia renal crónica.

### ***3.3. Hipótesis***

La presencia de calcificaciones vasculares periféricas aumenta los factores de riesgo cardiovasculares de las personas con ERC estadio 5.

### 3.4. Operacionalización de variables

Variable específica	Definición conceptual	Definición operacional			
		Tipo de variable	Categoría	Escala	Indicador
Edad cronológica	Tiempo que ha vivido un ser vivo.	Cuantitativa	Discreta	17 – 26 años 27 – 36 años 37 – 46 años 47 – 56 años 57 – 66 años 66 – 76 años >77 años	Promedio Desviación estándar, mínimo, máximo
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Femenino 2. Masculino	Proporción
Insuficiencia Renal Crónica estadio 5	Presencia de anomalías de la estructura o de la función renal presentes por más de 3 meses, con implicaciones para salud.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No	Proporción
Tiempo en diálisis	Tiempo de permanencia en diálisis	Cualitativa	Nominal policotómica	1. <6m 2. 6m 1d – 12m 3. 1 año 4. 2 años 5. 3 años 6. 4 años	Promedio, desviación estándar
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí HD 2. No HD	Proporción
Tabaquismo	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No	Porcentaje

Peso	Fuerza con la que la tierra atrae los cuerpos.	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	Porcentaje, desviación estándar, mínimo, máximo
Talla	Medida de estatura del cuerpo humano desde lo pies hasta la bóveda del cráneo.	Cuantitativa	Continua	Metros	Porcentaje, desviación estándar, mínimo, máximo
IMC	Indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Bajo peso 2. Peso normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad G I 5. Obesidad G II 6. Obesidad G III 7. Obesidad mórbida	Promedio, desviación estándar
Índice de Adragao	Escala para predecir la presencia de calcificaciones vasculares periféricas.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No	Promedio, desviación estándar
Tensión arterial	La presión arterial es la fuerza o presión que lleva la sangre a todas las partes del cuerpo,	Cuantitativa	Continua	mmHg	Promedio Desviación estándar, mínimo, máximo
Fósforo	Segundo mineral más abundante del cuerpo. Se almacena principalmente en los huesos y en los dientes, combinado con el calcio, se encuentra en los líquidos corporales y en los tejidos	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Promedio Desviación estándar, mínimo, máximo

	blandos.				
Calcio	Más abundante del cuerpo, se encuentra en los huesos, y participa en transmisión neuromuscular, funcionamiento de los músculos, regula el tránsito de nutrientes a nivel de membrana celular, en la coagulación sanguínea	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Promedio Desviación estándar, mínimo, máximo
Parathormona	Es una hormona proteica secretada por la glándula paratiroides que interviene en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo	Cuantitativa	Continua	pg/ml	Promedio Desviación estándar, mínimo, máximo
Producto calcio fósforo		Cuantitativa	Continua	mg/dl	Promedio Desviación estándar, mínimo, máximo
Colesterol total	El colesterol es un lípido que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo	Cuantitativa	Continua	Colesterol total c- HDL	Promedio Desviación estándar, mínimo, máximo

### ***3.5. Universo y muestra***

El universo de pacientes con ERC estadio 5 en HD, hospitalizados en el servicio de Nefrología fue de 90. Mediante la fórmula de cálculo del tamaño muestral, con un índice

de confianza del 95%, un margen de error de 5% y una proporción de similitud de 50%, se obtuvo una muestra de 71 pacientes.

$$n = \frac{K^2 N p q}{e^2 (N - 1) + K^2 p q}$$

### ***3.6. Tipo de estudio***

La presente investigación se basó en un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo (casos y controles); para lo cual se realizó la recolección de información de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de ERC estadio 5, que fueron ingresados en el servicio de Nefrología del Hospital de especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, en el periodo comprendido entre mayo y septiembre del 2015.

Se recolectó datos de los valores de calcio, fósforo, parathormona, presencia de factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión arterial, diabetes mellitus 2 y enfermedad cerebrovascular, tabaquismo), peso, talla, tensión arterial al inicio de la diálisis, valores de colesterol total y HDL, y visualización de radiografías anteroposteriores de manos y pelvis.

Para el proceso investigativo se calculó el índice de Adragao mediante las calcificaciones visualizadas en las radiografías y se lo comparó con el riesgo cardiovascular calculado mediante el escala de Framingham.

### ***3.7. Procedimiento de recolección de información***

Se solicitaron los permisos requeridos en el hospital. Luego se solicitó al departamento de archivo las historias clínicas de los pacientes que habían sido hospitalizados en el servicio de Nefrología con diagnóstico de ERC estadio 5 independientemente de la causa de base. Posteriormente se procediendo a la revisión de los historiales de acuerdo a los números identificativos de cada paciente. La recolección de los datos se realizó según la matriz respectiva (anexo 9.3). Para la recolección de los resultados de laboratorio, se tomaron en cuenta los últimos controles de sangre que se habían realizado a los pacientes del estudio.

### ***3.8. Criterios de inclusión***

- Pacientes con diagnóstico enfermedad renal crónica estadio 5.
- En tratamiento clínico y dialítico.
- Mayor de 17 años.
- Aceptación para participar en el estudio

### ***3.9. Criterios de exclusión***

- Pacientes con enfermedad renal crónica en otro estadio diferente al 5.
- Pacientes que se nieguen a intervenir en el estudio

### ***3.10. Plan de análisis de resultados***

Se analizó los datos de 71 pacientes que tenían en sus historias clínicas la información completa requerida. Se realizó el análisis descriptivo de la muestra, primeramente se realizó un estudio socio demográfico, así como marcadores clínicos.

Para obtener mayor información en el análisis bivariado se realizó la categorización de la edad, tiempo de permanencia en hemodiálisis, antecedentes patológicos, el IMC. Para la edad se realizó grupos desde los 17 años, cada 10 años, hasta el último grupo que abarca los > 77 años. En cuanto al tiempo de permanencia en HD se reunió a las personas que tenían menos de 6m, de 6 meses 1 día hasta 12 meses 31 días, y luego asociación anual hasta los 4 años. El conjunto de antecedentes patológicos fue dividido en la existencia o no de HTA, DM2, ECV y tabaquismo. El IMC se clasificó según valores que van desde 15.8 a 40.5 kg/m<sup>2</sup> como máximos y mínimos.

Las variables que corresponde a los valores biológicos no fueron categorizadas, sin embargo se estableció valores mínimo y máximos, desviación típica y medias. En cuanto al producto Ca x P se estableció un corte de riesgo > 45 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>. Para determinar la relación entre las variables cualitativas y cuantitativas se utilizó la prueba t de student y la prueba de la  $\chi^2$  para variables cualitativas. Se fijó el nivel de significación estadística en el 5 % ( $p < 0.05$ ) y los análisis respectivos se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 21.

### **3.11.     *Consideraciones bioéticas***

Al ser la presente investigación, un estudio de proyección retrospectiva, se descartó los riesgos clínicos, físicos y psicosociales que pueden repercutir en los participantes. Se guarda total confidencialidad con los datos obtenidos en la presente investigación.

### **3.12.     *Aspectos administrativos***

Recursos humanos: el equipo para la presente investigación estará conformado por la autora, el director de tesis y el director metodológico que forman parte del personal docente de la PUCE.

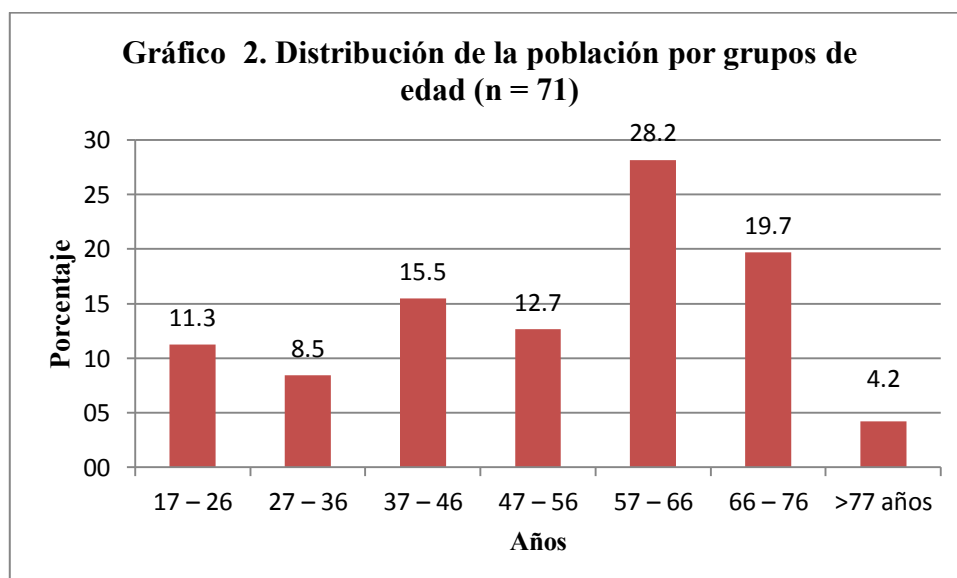
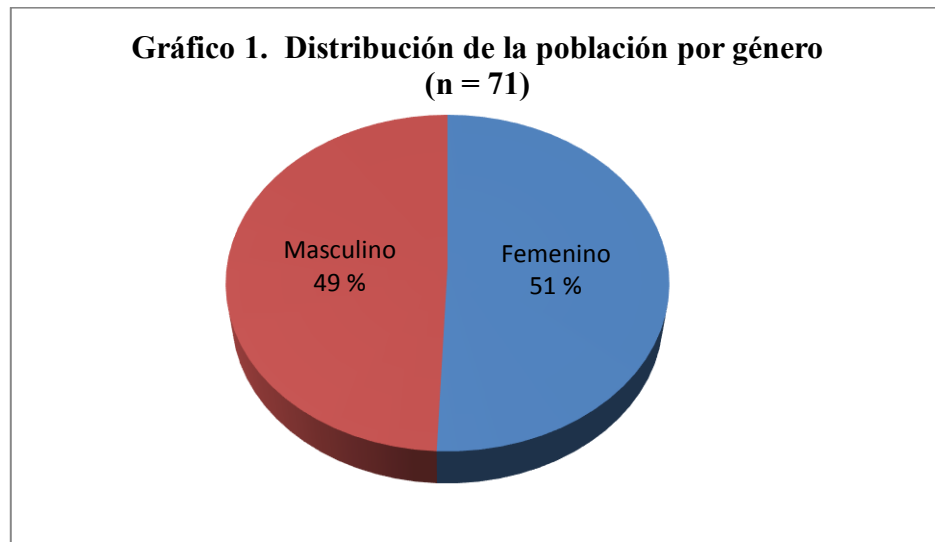
Recursos materiales: todo el material de escritorio, tecnológico y de edición e impresión será proporcionado por parte de la autora. El material bibliográfico será obtenido tanto de la Biblioteca de la PUCE y herramientas TIC's. Presupuesto: los gastos totales se financiarán completamente por parte de la autora.



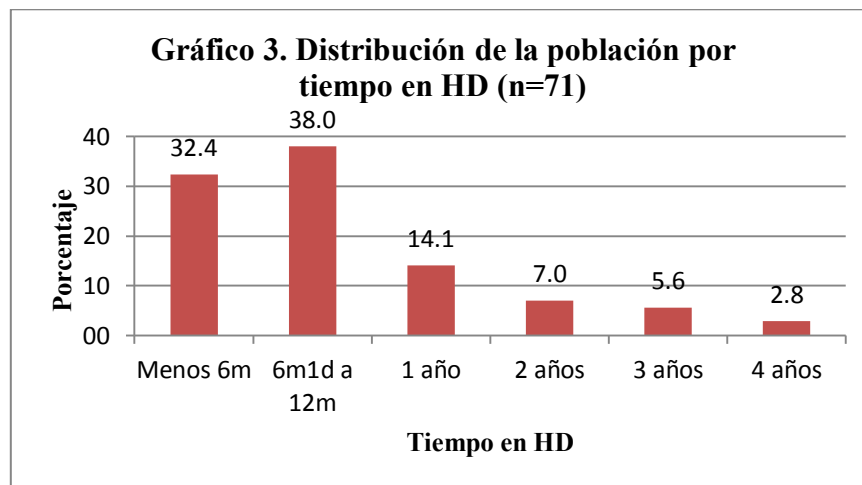
## CAPÍTULO IV. RESULTADOS

### 4.1. *Análisis univariar*

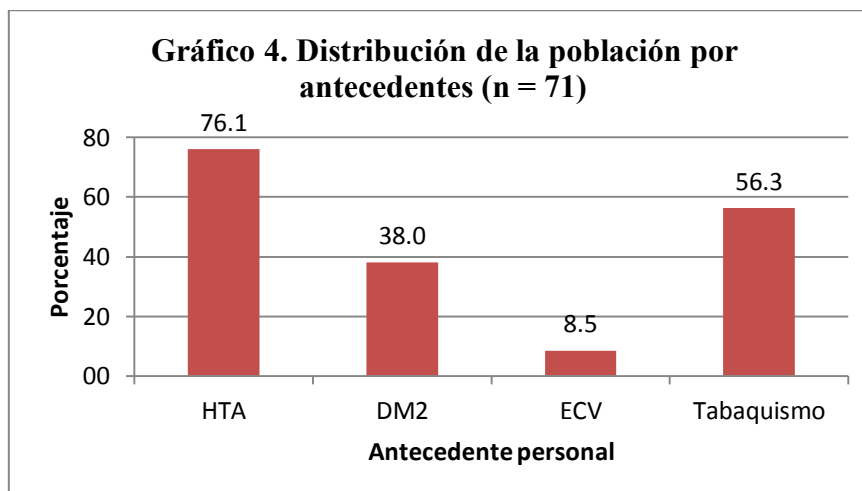
El presente estudio cuenta con una población de 71 personas; de los cuales el 51 % corresponden al género femenino y el 49 % al género masculino (gráfico 1). Las 71 personas estudiadas presentan edades que varían desde los 17 a los 85 años, el promedio de edad es 53.17 años, y la desviación típica es 17.63 años. Los límites del 95 % de confianza de la media son 49 y 57.32 años. El mayor grupo de población se encuentra entre los 57 y 66 años (gráfico 2).



El 100 % de la población se encuentra bajo tratamiento de TSR. La mayoría de los pacientes que fueron incluidos en el estudio cuentan con un tiempo de permanencia en HD corto. La mayor cantidad de personas (gráfico 3) está en el grupo que cursa con una duración de TSR entre 6 meses 1 día a 12 meses 31 días, con una población del 38 %, seguido del grupo de menos de 6 meses con el 32.4 %; posteriormente se identifica el grupo con permanencia de 1 año con el 14.1 %, seguido por 2 y 3 años con 7 y 5.6 % respectivamente, para finalmente encontrar el 2.8 % de pacientes con tratamiento de 4 años.



Existen antecedentes patológicos personales comunes en la población como se demuestra en el gráfico 4, que incrementan el riesgo cardiovascular en los pacientes. La HTA ha sido identificada como el factor de riesgo más importante en los pacientes con ERC así tenemos que el 76.1 % la padecen; seguidos de DM2 en el 38 %; la ECV se halló en el 8.5 % y el tabaquismo en el 56.3 %.



Como se puede evidenciar en la tabla 7, el 100 % de la población estudiada mostró IMC que varían desde los 15.8 kg/m<sup>2</sup> hasta los 40.5 kg/m<sup>2</sup>, con un promedio de 25.1 kg/m<sup>2</sup> y una desviación típica del 4.8. Los valores de TAS se ubican entre los 100 mmHg hasta los 197 mmHg, con un promedio de 139.5 mmHg y una desviación típica de 23.1. El colesterol total mostró valores desde 57 mg/dl hasta 339 mg/dl, con un promedio de 175.8 mg/dl y una desviación típica del 5.2. La fracción del colesterol bueno el HDL fue identificado con valores mínimos de 7.4 mg/dl hasta 155.2 mg/dl, con un promedio de 42 mg/dl y una desviación típica de 20.3.

Dentro de la evaluación de laboratorio se identificaron el fósforo, calcio y parathormona séricas, obteniendo valores mínimos de 1.7, 3.7 mg/dl, 7.8 pg/ml y máximos de 10.2 10.6 mg/dl y 1938 pg/ml; con promedios de 5.3, 8.1 mg/dl y 383 pg/ml; y una desviación típica de 1.6, 1.4 y 335.5 respectivamente. La producto Ca-P muestra valores entre 13.14 y 104.40 mg/dl; con una media de 41.82 mg/dl y desviación típica de 13.94mg/d.

**Tabla 7.** Características de la población

Variables	Mínimo	Máximo	Media		Desv. típ.
			Estadístico	Error típico	
<b>Peso (kg)</b>	40.0	102.5	64.3	1.4	11.8
<b>Talla (m)</b>	1.5	1.7	1.6	0.0	0.0
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	15.8	40.5	25.1	0.6	4.8
<b>TAS (mmHg)+</b>	100	197	139.5	2.7	23.1
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	57.0	339.0	175.8	6.8	57.2
<b>HDL (mg/dl) ‡</b>	7.4	155.2	42.0	2.4	20.3
<b>Fósforo sérico (mg/dl)</b>	1.7	10.2	5.3	0.2	1.6
<b>Calcio sérico (mg/dl)</b>	3.7	10.6	8.1	0.2	1.4
<b>Parathormona (pg/ml)</b>	7.8	1938.0	383.0	39.8	335.5
<b>Producto CaxP (mg/dl) ¶</b>	13.1	104.4	41.8	1.65	13.9

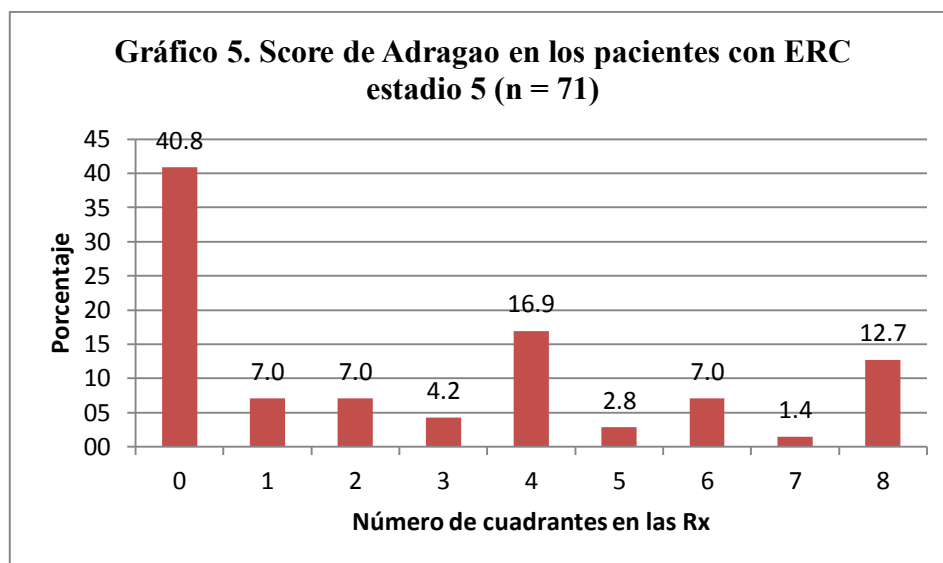
\*: IMC: Índice de Masa Corporal

+: TAS: Tensión Arterial Sistólica

‡: HDL: High Density Lipoprotein

¶: CaxP: Calcio, Fósforo

Tal como está descrito en la gráfico 5, el 40.8 % de los pacientes no tienen calcificaciones vasculares, lo que se traduce en un score de Adragao de 0; seguido por un score de 4 con el 16.8 % y finalmente el 12.7 % tiene un score de 8.



Las concentraciones de Ca, P y PTH (tabla 8) evidenciadas, varían entre valores de 3.67 a 10.60 mg/dl, 1.7 a 10.20 mg/dl y 7.82 a 1938 pg/ml respectivamente. El promedio de las concentraciones es de 8.07, 5.27 mg/dl y 382.98 pg/ml y la desviación típica es de 1.36, 1.64 mg/dl y 335.45 pg/ml. El índice de confianza del 95 % de la media, para el Ca tenemos 7.75 y 8.39 mg/dl; para el P de 4.88 y 5.66 mg/dl y la PTH 303.58 y 452.38 pg/ml.

**Tabla 8.** Concentraciones de calcio, fósforo y parathormona

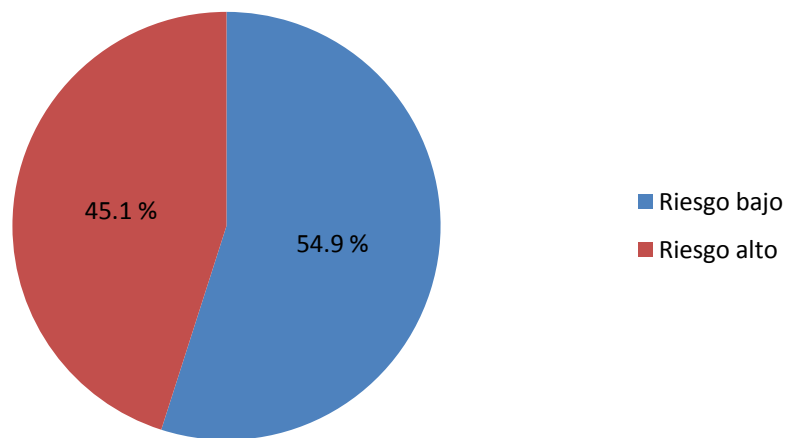
Variables	Mínimo	Máximo	Media	IC 95 %*	Desviación típica
<b>Calcio (mg/dl)</b>	3.67	10.60	8.07	7.75 – 8.39	1.36
<b>Fósforo (mg/dl)</b>	1.70	10.20	5.27	4.88 – 5.66	1.64
<b>PTH<sup>+</sup> (pg/ml)</b>	7.82	1938	323.98	303.58 – 452.38	335.45

\*: IC: índice de confianza

+: PTH: Parathormona

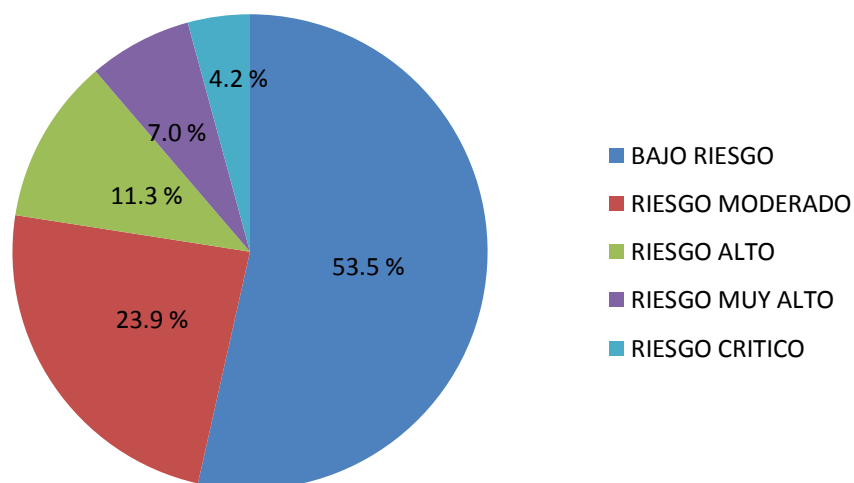
Se ha establecido el riesgo cardiovascular de los pacientes estudiados con ERC estadio 5 según el score de Adragao (gráfico 6), evidenciando que el 54.9 % de la población tiene un riesgo bajo, identificado por un score < 3; comparado con el 45.1 % que tienen un score ≥ 3 que predice un riesgo cardiovascular alto.

**Gráfico 6. Distribución de la población por el riesgo cardiovascular según el score de Adragao**

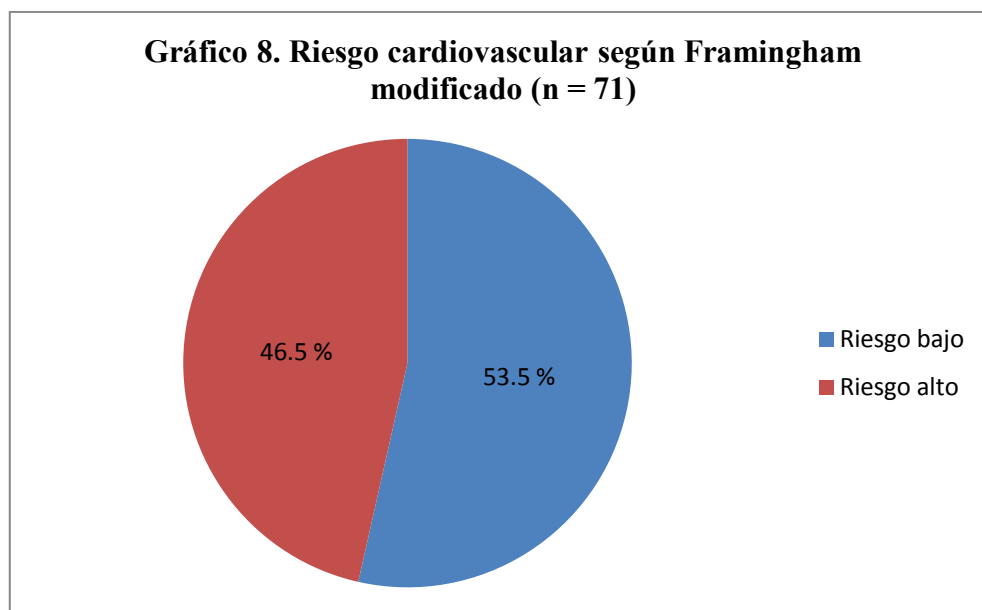


El riesgo cardiovascular medido por Framingham (gráfico 7) demuestra que el 53.5 % de la población que participó en la investigación tiene un riesgo bajo; seguido por el 23.9 % que cursan con un riesgo moderado; posteriormente se encuentra el riesgo alto con el 11.3 % y finalmente el 7 y 4.2 % con riesgo muy alto y crítico respectivamente.

**Gráfico 7. Riesgo cardiovascular segun la escala de Framingham (n = 71)**



Según Framingham modificado (gráfico 8), el 53.5 % de la población tiene un riesgo cardiovascular bajo; mientras que el 46.5 % tiene un riesgo cardiovascular alto.



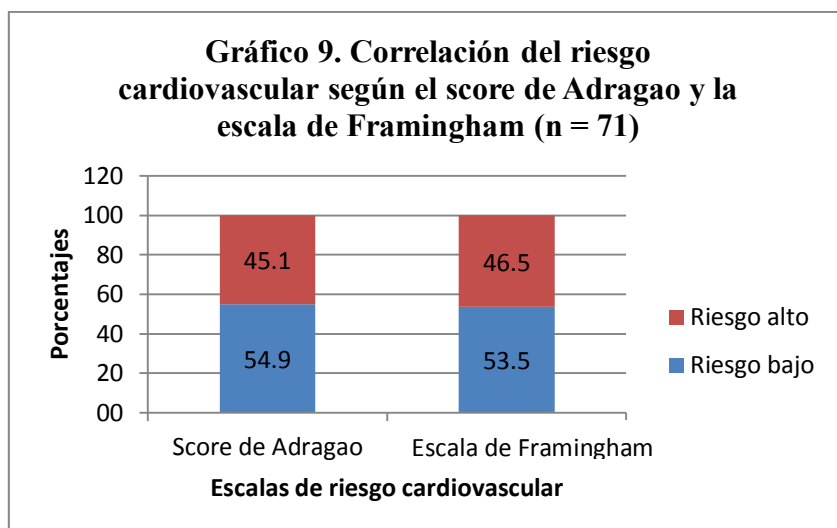
#### ***4.2. Análisis bivarial***

Por el tipo de variables a determinar, para conocer la relación que existe entre la existencia de calcificaciones vasculares con el tiempo de permanencia en HD (tabla 9), nos valemos de la Rho de Spearman; mediante la cual determinamos una correlación positiva débil, ya que ha mayor tiempo de permanencia en HD aumentan las calcificaciones vasculares y por ende existe un mayor score de Adragao ( $r = 0.079$ ,  $p > 0.05$ )

**Tabla 9. Rho de Spearman para valorar la correlación del tiempo de permanencia en HD y el Score de Adragao**

Variable	Casos	Correlación (r)	Significación bilateral
Tiempo de permanencia en HD y el Score de Adragao	71	0.079	0.513

Según los dos índices que han permitido estimar el riesgo cardiovascular de la población, se ha podido identificar, que más de la mitad de los pacientes tienen un riesgo cardiovascular bajo (gráfico 9) según el score de Adragao y Framingham modificado con el 54.9 y 53.5 % respectivamente. El riesgo alto está presente en el 45.1 % según el score de Adragao y en el 46.5 % con Framingham.



En la asociación del riesgo cardiovascular, del score de Adragao y la escala de Framingham (tabla 10), mediante el Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) de 2.236, gl de 1 y significancia de 0.135 ( $P > 0,05$ ), podemos aceptar la hipótesis nula, es decir, el score de Adragao y el Framingham modificado, no están asociados (son independientes).

**Tabla 10. Asociación del score de Adragao y la escala de Framingham modificado para valorar el riesgo cardiovascular**

		FRAMINGHAM MODIFICADO				TOTAL	
		Riesgo bajo		Riesgo alto			
		Casos	%	Casos	%	Casos	%
SCORE DE ADRAGAO	Riesgo bajo	24	63.2	15	45.5	39	54.9
	Riesgo alto	14	36.8	18	54.5	32	45.1
TOTAL		38	100.0	33	100.0	71	100.0

	Valor	gl*	Sig. asintótica (2 caras) +
Chi-cuadrado de Pearson	2.236 <sup>a</sup>	1	0.135
N de casos válidos	71		

<sup>a</sup>: 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 14.87

\*: gl: Grados de Libertad

+: Sig. (bilateral) significación bilateral

Para medir si el score de Adragao es diferente entre los grupos de personas según la cantidad de Ca, P y PTH, se debe comparar las medias del valor del score en las categorías de las variables. Partimos de la hipótesis nula ( $H_0$ ), que los dos grupos tienen medias

iguales en el score de comparación. Para verificar la hipótesis nula se utiliza la prueba estadística de t de student.

En la tabla 11, se presenta el valor de t, los grados de libertad (gl) y la significación bilateral (valor P), utilizando un nivel de significación de  $\alpha = 0,05$ , los valores de t de 0.277, 0.163 y -1.316; gl de 69 en todos los casos y una p = 0.782, 0.871 y 0.192; hacen aceptar la hipótesis nula, es decir no hay diferencia significativa estadísticamente entre las medias de score de Adragao y los dos grupos que se compara ( $p > 0,05$ ).

**Tabla 11.** Comparación de Score de Adragao y los cambios electrolítico-hormonales

		Casos	Media	t <sup>†</sup>	gl <sup>**</sup>	Sig. (bilateral) <sup>++</sup>
Score de Adragao	Ca bajo*	43	2.77	0.277	69	0.782
	Ca normal	28	2.57			
	P alto <sup>+</sup>	48	2.73	0.163	69	0.871
	P normal	23	2.61			
	PTH alto <sup>‡</sup>	61	2.51	-1.316	69	0.192
	PTH normal	10	3.80			

\* Ca: Calcio

+ : P: Fósforo

‡: PTH: Parathormona

†: t: T de Student

\*\* : gl: Grados de Libertad

++ : Sig. (bilateral): significación bilateral

El cambio electrolítico y hormonal que se asocia a mayor riesgo cardiovascular es la hipocalcemia e hiperfosfatemia. El OR de la hipocalcemia (tabla 12) nos indica que las personas que cursan con el calcio bajo, tienen 1.05 (IC 95 % 0.41 - 2.68) veces mayor probabilidad que los que tienen el calcio normal. El riesgo de presentar eventos cardiovasculares en las personas con hiperfosfatemia (tabla 13) es de 1.3 veces mayor que los que cursan con el fósforo dentro de valores normales. Finalmente el OR para la PTH elevada (tabla 14) es de 0.361 (IC 95 % 0.083 – 1.578) poniendo en evidencia que la alteración de esta hormona, no presenta mayor riesgo cardiovascular en comparación con las personas que tienen valores normales hormonales.



**Tabla 12.** Odds ratio para el calcio y el riesgo cardiovascular

		<b>RIESGO CV<sup>+</sup></b>		<b>Total</b>
		Casos	Controles	
<b>Ca*</b>	Bajo	20	16	36
	Normal	19	16	35
<b>Total</b>		39	32	71

\*: Ca: Calcio

+: CV: Cardiovascular

	<b>Valor</b>	<b>IC 95%</b>
<b>OR*</b>	1.05	0.41 – 2.68

\*: OR: odds ratio

**Tabla 13.** Odds ratio para el fósforo y el riesgo cardiovascular

		<b>RIESGO CV*</b>		<b>Total</b>
		Casos	Controles	
<b>P*</b>	Normal	9	6	15
	Alto	30	26	56
<b>Total</b>		39	32	71

\*: P: Fósforo

+: CV: Cardiovascular

	<b>Valor</b>	<b>IC 95%</b>
<b>OR*</b>	1.3	0.408 – 4.142

\*: OR: odds ratio

**Tabla 14.** Odds ratio para la parathormona y el riesgo cardiovascular

		<b>RIESGO CV*</b>		<b>Total</b>
		Casos	Controles	
<b>PTH*</b>	Normal	3	6	9
	Alto	36	26	62
<b>Total</b>		39	32	71

\*: PTH: Parathormona

+: CV: Cardiovascular

	<b>Valor</b>	<b>IC 95 %</b>
<b>OR*</b>	0.361	0.083 – 1.578

\*: OR: odds ratio

## CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

El presente estudio describe las características de una población crónica, afectada por la ERC en estadio 5 en tratamiento dialítico; los datos existentes a nivel nacional son escasos, sin embargo se ha intentado comparar con los presentados a nivel internacional. Todos los estudios incluido el nuestro, han intentado identificar las calcificaciones vasculares y establecer el riesgo cardiovascular, por lo que se ha podido considerar la comparación.

La presente investigación se basó en 71 personas que cumplieron los criterios de inclusión y de exclusión; de los cuales 51 % (36) corresponden al sexo femenino y 49 % (35) al sexo masculino; con rangos de edad desde los 17 hasta los 85 años, y una edad promedio de  $53.17 \pm 17.63$  años. En nuestro país se pudo identificar estudio similares, como el desarrollado en el hospital de las Fuerzas Armadas de Quito, con 44 personas mayores de 20 años (Quinga y cols, 2012) (52); así como el realizado en el hospital del IESS de Ambato, con una población de 54 pacientes, con rangos de 13 a 77 años y una media de 53.7 años, de los cuales 14 pertenecen al sexo femenino y 30 al sexo masculino (Culki, 2016) (53). A nivel internacional se citan múltiples estudios, entre ellos el realizado en México con una población de 52 pacientes en HD, una edad promedio de  $43 \pm 18$  años, y una distribución por género de 27 hombres y 25 mujeres (Rojas-Campos y cols, 2013) (54). En España, se investigó a 193 pacientes en HD, con una edad media de  $64 \pm 14$  años para los hombres y de  $68 \pm 13$  años para las mujeres; y una distribución de 121 hombres y 72 mujeres (Rodríguez-García y cols, 2008) (55). De la misma manera se evidenció en los Estados Unidos, una población de 143 personas con ERC en cualquier estadio, con dos brazos, el primer brazo que desarrolló eventos CV con 79 casos de los cuales 44 corresponden a hombres y 20 a mujeres; en el otro brazo se hallan las personas que no desarrollaron eventos con 64 casos, 43 identificados en el grupo de hombres y 36 de mujeres (Liabeuf y cols, 2015) (56). Por otro lado podemos contar con los datos obtenidos en un estudio desarrollado en Portugal, con una población de 123 personas, con una distribución de 75 hombres y 48 mujeres; con una edad media de  $62 \pm 14$  años (Adragao y cols, 2004) (7). En un estudio multicéntrico observacional desarrollado en Cambridge – EEUU reportado en el año 2015, presentó una población de 275 personas, que corresponden 174 a hombres y 101 mujeres, con una edad media de 57 años, con un rango de edad entre los 19 a los 84 años (Kraus y cols, 2015) (57). De igual manera en Lisboa, Adragao y cols, desarrollaron un estudio de prevalencia de calcificaciones vasculares en

101 pacientes que permanecían en HD de los cuales 71 eran hombres y 30 mujeres, con una edad media de  $58.9 \pm 15.5$  años (58). En España una tesis doctoral realizada por García, 2014, presentó una población de 99 personas, con una distribución de 50 mujeres y 49 hombres, con una edad media de  $65 \pm 14$  años (59).

En esta investigación se identificó al 100 % de la población con TSR, y una permanencia en HD de la mayor parte de la población con el 38 % entre los 6 meses 1 día a los 12 meses 31 días. En el estudio desarrollado en el Hospital de las Fuerzas Armadas se tomó como referencia un tiempo mayor a 3 meses en HD (52); en el hospital del IESS de Ambato el tiempo de mayor permanencia se encuentra entre los 2 y 5 años con un 56.82 % de la población (53). En los estudios internacionales se presentan datos de permanencia en HD de 3.8 años (46 meses) (54);  $3.1 \pm 3.6$  años (55); en la publicación de Liabeuf y cols en el 2015, se desarrolló el estudio en diferentes grupos poblacionales con grados distintos de ERC en los dos brazos, en quienes no desarrollaron eventos y en quienes si desarrollaron, así tenemos que en estadio 2 se identificaron 13.9 y 1.6 %, en el 3 existieron 27.8 y 23.4 %, en estadio 4 el 27.8 y 23.4 %; en el 5 el 6.3 y 7.8 % y finalmente estadio 5 en HD el 24.1 y 43.8 %; definiendo así una mayor población afectada por eventos cardiovasculares en la población con mayor tiempo de diagnóstico de la enfermedad (56). Adragao y cols en el año 2004 ya identificaron una población con una permanencia de 3.8 años .6 meses) (7). En Cambridge se identificó una población con permanencia media de 3.3 años (57); en Portugal se estudió un grupo con una duración de HD de 4.65 años ( $55.8 \pm 54.8$  meses) (58). El estudio presentado en España, identificó que el 66 % de población llevaba más de 2 años en HD con una media de 52 meses (59). Como se ha demostrado el tiempo de permanencia de los pacientes, en el total de los estudios comparativos superan los 2 años de TSR, a diferencia de la presente investigación que tiene la mayoría de pacientes con menos de 1 año.

Dentro de las comorbilidades y factores de riesgo que se estudiaron, se cita que 76.1 % cursan con antecedentes de HTA, el 38 % con DM2; el 8.5 % con ECV y finalmente el 56.3 % consumen o consumían tabaco. En los datos arrojados en el estudio desarrollado en Ambato se evidencia que el 45.45 % de la población tenían antecedentes de DM2, el 25% de HTA y el 29.55 % otro tipo de comorbilidades (53). En la población mexicana se identificó al 12 % con DM2 (54); Liabeuf y cols identificaron que en el grupo que no presentó eventos cardiovasculares existió un 32 % de casos de DM2 y 9 % de fumadores; comparado con el 29 % y 8 % en el grupo que cursó con eventos CV (56). Según Adragao

en sus estudios, el 25 y 19 % de toda la población estudiada cursaban con DM2 (7) (58). En el estudio de la universidad de Cambridge se identificó que el 83.2 % de las personas tenían HTA, el 27.2 % DM2 y el 9.5 % tabaquismo (57). En España se estimó que el 20 % tenían previamente DM2 y el 10 % consumían tabaco de manera crónica (59). Finalmente se puede identificar que en todos los estudios el factor común denominador es la DM2 y el tabaquismo.

Se ha podido establecer información importante con respecto al IMC de la población estudiada, en la que se cuenta con valores entre 15.8 y 40.5 kg/m<sup>2</sup>, con un promedio de 25.1 kg/m<sup>2</sup>, lo que quiere decir que la mayor parte de la población se encontraba con un IMC dentro de lo normal. El resto de estudios demostraron que el IMC de la población en promedio se encuentra dentro de valores normales con datos como 24.4 ± 4.4 kg/m<sup>2</sup> (54); 24.2 ± 4.8 kg/m<sup>2</sup> (58); y el 56% (59); sin embargo en el estudio de Liabeuf y cols la mayor parte de la población tenían un promedio de 28.6 ± 6 kg/m<sup>2</sup> y 28 ± 7 kg/m<sup>2</sup> (56) correspondiente a valores con sobrepeso.

Los valores de tensiones arteriales sistólicas, en este estudio tiene un promedio de 139.5 mmHg; en comparación con 144 ± 28 mmHg de la población mexicana (54); 151 ± 24 mmHg y 156 ± 29 mmHg en las poblaciones que no tuvieron eventos CV y los que sí tuvieron (56); 140.2 ± 24.2 mmHg en la población americana (57); y en la población española con un promedio de 130 ± 24 mmHg (59). Por lo tanto se puede identificar que los controles tensionales de la presente investigación se asemejan en su mayor proporción a los hallados por García en España, y con mejores registros.

El colesterol ha sido considerado uno de los factores de riesgo modificables, más importante para incrementar la morbilidad cardiovascular. En este estudio el promedio del valor del colesterol se halló en 175.8 mg/dl, con rangos desde los 57 mg/dl hasta 339 mg/dl; la fracción del colesterol HDL cursó con valores entre 7.4 a 155.2 mg/dl, con un promedio de 42 mg/dl. En el estudio desarrollado en Culki en Ambato, se halló que el 29.55 % de la población que participó en la investigación cursaron con dislipidemia (53). Rojas-Campos y cols, en la población mexicana, determinó que entre los 27 pacientes que cursaron con calcificaciones vasculares, existieron valores de colesterol total con un promedio de 151 mg/dl y valores entre 118 y 171 mg/dl; mientras que el colesterol HDL un promedio de 39 con límites en 26 y 45 mg/dl (54). La población americana en ambos brazos de la investigación, cursaron con un promedio de colesterol total 189.48 ± 46.40 mg/dl (56). Según Kraus y cols, en su estudio se determinó que el promedio del valor del

colesterol se halló en 152 mg/dl con valores mínimos y máximos entre 131 y 175 mg/dl; mientras que el colesterol HDL un promedio de 46 con límites entre 36 y 55 mg/dl (57). En la población española el colesterol total tuvo una media de 158 mg/dl, con límites entre 138 y 178.5 mg/dl; y el colesterol HDL de 45 con valores entre 39 y 58 mg/dl (59). Las diferencias étnicas y culturales, son los principales factores que modifican las condiciones lipídicas de la población, pese a que las variaciones entre los diferentes estudios son mínimas, las costumbres alimentarias de cada población ejercen el principal determinante de esta característica.

En múltiples estudios se ha demostrado la influencia de los diferentes electrolitos participantes en el metabolismo mineral. En la presente investigación se determinó que 43 personas presentaban hipocalcemia, en comparación con 28 que tenían normocalcemia; la hiperfosfatemia estuvo presente en 48 pacientes, frente a 23 que cursaron con normofosfatemia; y la PTH alta se evidenció en 61 comparada con 10 que la mantenían dentro de la normalidad. En la tesis de Culki se identificó, que 33 personas cursaron con normocalcemia y 11 con hipocalcemia; 23 con hiperfosfatemia y 19 con normofosfatemia; la PTH elevada en 34 pacientes y normal en 8 (53).

Los valores promedios fueron valorados en este estudio tanto para el fósforo, calcio y PTH en 5.3, 8.1 mg/dl y 383 pg/ml; el producto  $\text{Ca} \times \text{P}$  de  $42.82 \text{ mg}^2/\text{kg}^2$ . En el estudio mexicano los valores medios en las personas con calcificaciones vasculares, fueron de 5.2, 9, 478 mg/dl,  $46 \text{ mg}^2/\text{kg}^2$  (54). Rodríguez- García y cols, demostraron en su investigación valores promedios en el sexo masculino de 5.4, 9.4 mg/dl, 141 pg/ml,  $51 \text{ mg}^2/\text{kg}^2$  (55). Liabeuf y cols, en su estudio expusieron que las personas que no cursaron con eventos CV, presentaban valores promedios de P y Ca en 9.22 y 3.81 mg/dl; mientras que en los que cursaron con eventos tenían valores de 9.22 y 4.18 mg/dl (56). Adragao y cols, argumentaron un promedio de 4.9, 9.9 mg/dl, 302 pg/ml;  $48.8 \text{ mg}^2/\text{kg}^2$  (7). En la población americana se enseñaron medias de 5.2, 8.9 mg/dl, 348.9 pg/ml (57). En la población española se señalaron valores de 5, 9 mg/dl, 285 pg/ml;  $41.93 \text{ mg}^2/\text{kg}^2$  (59).

En cuanto al número de cuadrantes que presentaron calcificaciones en las radiografías, tomados en cuenta desde 0 a 8; en este estudio se evidencia valores que van de 40.8, 7, 7 4.2, 16.9, 2.8, 7, 1.4 y 12.7 %. En comparación con los hallados en el Hospital Militar de Quito con valores de 38.64, 4.55, 11.36, 6.82, 11.36, 9.09, 0, 9.09 y 9.09 % (52). El estudio desarrollado por Rodríguez-García y cols, demuestra la presencia de calcificaciones severas en el 63.6 y 70.7 % en arterias largas, 55.6 % en arterias medianas y 14.1 % en

arterias pequeñas (55). Según Adragao y cols, se evidenciaron porcentajes correspondientes a 25.5, 6.5, 15.4, 1.6, 20.3, 6.5, 21.1, 0, 3.3 % (7)

Adentrándonos en el tema central de este estudio, se pudo determinar que del 100 % de la población investigada, el 54.9 % tiene un riesgo cardiovascular bajo, identificado por un score de Adragao  $< 3$ ; en comparación con el 45.1 % que cursa con un score  $\geq 3$  que predice un riesgo cardiovascular alto. Estos datos pueden ser equiparados con los obtenidos por Rojas-Campos y cols, en la población mexicana en los que el 44 % poseen bajo riesgo cardiovascular, comparado con el 56 % que poseen alto riesgo (54). Adragao demostró que el score  $\geq 3$  era más frecuente en el 53 % y que era un patrón entre los varones diabéticos (7).

De los estudios revisados, no se ha logrado encontrar que se haya procedido a realizar la comparación de escalas para medir riesgo cardiovascular. En la presente investigación se comparó el riesgo medido por la escala de Framingham y por el score de Adragao; cabe recalcar que la primera se aplica a la población en general y la segunda a las personas que padecen ERC. Por lo tanto se ha determinado, según la primera escala el riesgo cardiovascular está elevado en el 46.5 %, en comparación con el calculado por Adragao en el 45.1 %; mientras que tienen un riesgo bajo el 53.5 % frente al 54.9 %. Lo que nos indica, que tanto, por escalas aplicadas para la población que no padece ERC como para las que son diseñadas específicamente, la mayor parte de la población cursa con un riesgo cardiovascular bajo; datos que se oponen a los citados por la bibliografía. Cabe recalcar que estos factores dependen del tiempo de permanencia en HD, y en nuestro caso se determinó que la mayor parte de la población tienen un tiempo corto en TSR.

La relación que existe entre los cambios de los electrolitos del Ca y la PTH, se valoró que no existe una diferencia significativa, con valores de  $p = 0.091$  y  $2.922$ ; es decir que las variables riesgo cardiovascular y alteraciones electrolíticas son independientes. Lo mismo fue demostrado por Rodríguez-García, et al, que indicó que la única asociación positiva fue la edad con respecto al incremento del riesgo cardiovascular (55). De igual manera Adragao demostró que el Ca tiene una  $p = 0.01$  (7). Sin embargo en nuestra investigación el P cuenta con una  $p < 0.05$  (0.035) lo que hace pensar en una correlación entre la hiperfosfatemia y la existencia de calcificaciones; dato que se correlaciona con lo demostrado por Rodríguez-García y cols, Adragao y cols que evidenciaron una  $p = 0.01$  (7).

Finalmente el OR para la asociación del riesgo cardiovascular con hipocalcemia e hiperfosfatemia, demuestran que existe mayor probabilidad de cursar con un evento cardiovascular con respecto a la población que cursan con valores normales; sin embargo la PTH elevada no modifica la relación con respecto a las personas que cursan sin alteración.

## CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

1. Toda la población incluida en este estudio, se encuentra en terapia de sustitución renal, con la mayor cantidad presente en el grupo de 6 meses 1 día a 12 meses 31 días.
2. El 76.1 % de la población encuestada padece de hipertensión arterial, el 38 % de diabetes mellitus; la enfermedad cerebrovascular se encuentra en el 8.5 %; estas comorbilidades tomados en cuenta como factores de riesgo cardiovasculares no modificables.
3. Dentro de los factores de riesgo modificables se encuentra el tabaquismo con una incidencia del 56.3 %. El colesterol total tiene un promedio del 175.8 mg/dl dentro de los valores aceptables; así como el colesterol HDL catalogado como el colesterol bueno, con valores medios de 42 mg/dl. Sin embargo, cabe recalcar la existencia de un valor de 7.4 como factor de riesgo importante para incrementar los eventos cardiovasculares.
4. Los pacientes con ERC estadio 5 traen consigo complicaciones terapéuticas tanto en su tratamiento habitual domiciliario como durante la hemodiálisis. Sin embargo, se pudo determinar que la mayoría de los casos las tensiones arteriales se encuentran con valores esperados con el tratamiento ambulatorio.
5. La valoración de las calcificaciones vasculares por el score de Adragao de la población en HD, fueron identificadas como en todos los cuadrantes en el 12.7 %, seguida del 16.9 % en 4 cuadrantes y del 40.8 % sin calcificaciones.
6. Se identificó una correlación positiva débil ( $r = 0.079$ ,  $p > 0.01$ ) entre la existencia de calcificaciones vasculares con el tiempo de permanencia en HD, con lo que se confirma que ha mayor tiempo de permanencia en HD aumentan las calcificaciones vasculares.
7. El riesgo cardiovascular según el score de Adragao, sitúa al 54.9 % de población en bajo riesgo, en frente del 45.1 % con alto riesgo. Comparado con el riesgo establecido a través de la escala de Framingham que indica el 53.5 y 46.5 % en bajo y alto riesgo respectivamente.
8. Todo paciente con ERC independientemente del estadio en el que se encuentre, cursa con cambios minerales y hormonales. Se demostró que la mayor parte de la



población cursa con hipocalcemia, hiperfosfatemia y valores de PTH elevados (36, 56, 62 personas).

9. El OR de las personas que cursan con cambios electrolíticos es mayor que el de las personas que tienen valores dentro de parámetros normales; por lo tanto existe evidencia que se asocia a mayor riesgo cardiovascular.

## **CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES**

Según los resultados obtenidos, se recomienda:

1. Incentivar el diagnóstico de la ERC en estadios tempranos, para poder actuar de manera inmediata, y evitar así el desenlace fatal de la enfermedad a la dependencia física de un equipo de diálisis.
2. Intensificar el control y el tratamiento de las comorbilidades y hábitos tóxicos como hipertensión arterial, diabetes mellitus 2, enfermedad cerebrovascular, dislipidemia y tabaquismo; además de patologías no citadas en esta investigación como las de causa nefrológica y autoinmune.
3. Realizar un control radiográfico anual a los pacientes con enfermedad renal crónica desde el estadio 3, y capacitar al personal de salud sobre la necesidad de la valoración los exámenes imagenológicos, con la finalidad de mejorar y evitar las complicaciones cardiovasculares.
4. Establecer tiempos de control de los parámetros de laboratorio que se correlacionen con los estudios radiográficos, de tal manera que permitan evaluar anualmente los cambios del metabolismo óseo-mineral, de manera conjunta usando el reporte bioquímico e imagenológico.
5. Difundir la utilidad del score de Adragao, para que de una manera económica, sencilla e inmediata se pueda aplicar la valoración del riesgo cardiovascular en todos los pacientes con enfermedad renal crónica desde es el estadio 3.
6. Formular un nuevo estudio de similares características, que tome en cuenta poblaciones con mayor tiempo de permanencia en hemodiálisis.
7. Conformar un equipo de trabajo, que extienda la cobertura del nefrólogo, e incluya a profesionales médicos cardiólogos, internistas, radiólogos, nutricionistas e intervencionistas cardiovasculares, que trabajen conjuntamente en la valoración, prevención y tratamiento de factores de riesgos modificables y no modificables.

## CAPÍTULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. Ginebra: 2015 [actualizado 10 mar 2015]; [citado 12 abr 2015]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10542%3A2015-opsoms-sociedad-latinoamericana-nefrologia-enfermedad-renal-mejorar-tratamiento&Itemid=1926&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10542%3A2015-opsoms-sociedad-latinoamericana-nefrologia-enfermedad-renal-mejorar-tratamiento&Itemid=1926&lang=es)
2. World Health Organization. World Health Organization. [Internet]. Ginebra: 2015 [actualizada 10 marzo del 2015]; [citada el 18 enero 2016] Disponible en: <http://www.who.int/gho/countries/ecu.pdf>
3. Jara A, Mezzano S. Daño vascular en la enfermedad renal crónica. Rev Med Chile Supl. 2008; 136 (11): 1476-84.
4. Hawkins A, Del Mingo M, Sotillo F, Guadalix S. Alteraciones del metabolismo fosfocálcico. Medicine; 2012; 11(16): 925-33.
5. Kidney Disease: Improving Global. Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline. Kidney inter., Supl. 2012; 2: p. 1-141
6. Afzali B, Goldsmith M. Biology of vascular calcification in renal failure. UpToDate. Madrid. [Internet]. 2015 [citado 28 sep 2015]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
7. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonc M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. Nephrol. Dial. Transplant. 2004; 19 (6): 1480-88.
8. Adragão T. Calcificações Vasculares Nos Doentes Em Diálise: Elo De Ligação Entre Doença Óssea e Doença Vascular [Internet]. Facultad de ciencias Mñedicas Universidad de Nueva Lisboa; 2011 [citado 12 dic 2015] Disponible en: <https://run.unl.pt/bitstream/10362/6298/1/Adrag%C3%A3o%20Teresa%20TD%202011.pdf>
9. Prados-Garrido M, Bover J, González-Álvarez M, Hervás J, Ocharan-Corcuera J, Foraster A, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Diálisis y Transplante de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo de la enfermedad renal crónica (CKD-MBD). S.E.D.Y.T. Dial Traspl. 2011; 32(3): 108-18.
10. Costanzo L. Fisiología. Mexico DF: McGraw-Hill; 2003.

11. Claure-del Granda R. Lesión renal aguda; ya no más insuficiencia renal aguda. Medigraphic base de datos [Internet]. 2008. [citada 03 mar 2016] Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2008/rr083c.pdf>
12. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004; 8(4):R204-R212. doi:10.1186/cc2872
13. Carrillo R, Castro J. Escala RIFLE. Fundamentos y su impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la lesión renal aguda en el enfermo grave. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 2009; 23(4): 241-44.
14. Ostermann M, Chang R, The Riyadh ICU Program Users Group. Correlation between the AKI classification and outcome. Crit Care. 2008; 12(6): R144. doi:10.1186/cc7123.
15. Díaz M, Briones J. Clasificaciones de la insuficiencia renal aguda. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 2014; 28(1): 28-31.
16. Galli B, Corredor L. Fallo renal agudo. Fracaso renal agudo, insuficiencia renal aguda. Guías básicas. Colmedsa. [Internet].; s.f. [citado 14 enero 2016]. Disponible en: <http://www.colmedsa.com.ar/files/Fallo-Renal-Agudo.pdf>
17. Liaño F, Álvarez L, Junco E. Definiciones de insuficiencia renal aguda. Nefrología. 2007; 27(3): 3-14.
18. Jiménez M, Pérez K, Pérez X, Pérez M, Rabadán C, Fernández L, et al. Insuficiencia renal aguda y crónica. Universidad de Valencia. [Internet].; s.f. [citado 14 enero 2016] Disponible en: [http://mural.uv.es/rasainz/1.4\\_GRUPO6\\_INSUFICIENCIA\\_RENAL.pdf](http://mural.uv.es/rasainz/1.4_GRUPO6_INSUFICIENCIA_RENAL.pdf)
19. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Nefrología. 2014; 34(3): 302-16.
20. Ruiz San Millán J, Gómez C, Arias M. Insuficiencia renal crónica (I). Medicine. 2007; 9(79): 5068-75.
21. Quiroga B, Rodríguez-Palomares J, Arriba G. Insuficiencia renal crónica. Medicine. 2015; 11(81): 4860-7.

22. Bover J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, Fácila L, Gamarra J, et al. Documento consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica [Internet]. 2012 [citado 18 enero 2016] Disponible en: <http://secardiologia.es/images/publicaciones/documentos-consenso/documento-consenso-sobre-enfermedad-renal-cronica.pdf>
23. Martínez-Castelao A, Górriz J, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014; 34(2): 243-62.
24. Flores J. Enfermedad renal crónica: Epidemiología y factores de riesgo. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2010; 21(4): 502-7.
25. Rúa San Millán J, Fernández G, Arias M. Insuficiencia renal crónica (II). *Medicine*. 2007; 9(79): 5077-86.
26. García-Fernández N, Caldreón-González C. Enfermedad renal crónica: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Medicine*. 2011; 10(70): 5370-7.
27. Peñalba A, Alles A, Aralde A, Carreras R, Del-Valle E, Forrester M, et al. Consenso metabolismo, óseo y mineral. Sociedad Argentina de Nefrología. Versión 2010. Introducción y capítulo I. Metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica estadio 3–5. *Nefrología*. 2010; 31(3): 101-5.
28. Mejía N, Roman-García P, Miar A, Tavira B, Cannata-Andía JB. El complejo escenario de las alteraciones de metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2011; 31(5): 514-20.
29. Hawkins F, Mingo ML, Sotillo F, Guadalix S. Alteraciones del metabolismo fosfocálcico. *Medicine*. 2012; 11(16): 925-33.
30. Bover J, Cozzolino M. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease and end stage renal disease patients: new insights into vitamin D receptor activation. *Kidney Int Suppl*. 2011; 1: 122-29.
31. Arboleya L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. *Reumatol Clin*. 2011; 7(2): 18-21.
32. Valdivielso J. Calcificación vascular: tipos y mecanismos. *Nefrología*. 2011; 31(2): 142-7.
33. Chen N, Moe S. Vascular calcification: pathophysiology of and risk factors. *Curr Hypertens Rep*. 2012; 14(3): 228-37.

34. Bernuy J, Gonzales G. Metabolismo mineral óseo en pacientes con enfermedad renal crónica: revisión sobre su fisiopatología y morbimortalidad. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2015; 32(2): 326-34.
35. Evrard S, Delanaye P, Kamel S, Cristol JP, Cavalier E, Arnaud J, et al. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2015; 438: 401-14.
36. Felsenfeld A, Levine B, Rodriguez M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial*. 2015; 26(6): 564-77.
37. Chang Hyun B, Chen Y. Molecular mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease: The link between bone and the vasculature. *Curr Osteoporos Rep*. 2015; 13(4): 206-15.
38. Ossareh S. Vascular calcification in chronic kidney disease mechanisms and clinical implications. *Iran J Kidney Dis*. 2011; 5(5): 285-99.
39. Han X, Wang LY, Diao ZL, Liu WH. Apelin: A novel inhibitor of vascular calcification in chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 2016; 244: 1-8.
40. Seras M, Martín Á, Piñera C, Gundin M, Kislikova M, Albines Z, et al. Sesión de hemodiálisis: la tormenta perfecta para la calcificación vascular. *Nefrología*. 2015; 35(5): 488-56.
41. Batista L, Verona P. Mineral and bone disorder and vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2014; 36(2): 201-7.
42. Azriel S, Jódar E, Martínez G, >Hawkins F. Protocolo diagnóstico de las calcificaciones y osificaciones estópicas. *Medicine*. 2002; 8(84): 4539-41.
43. Peñalba A, Alles A, Aralde A, Carreras R, Del-Valle E, Forrester M, et al. Consenso en metabolismo óseo y mineral. Sociedad Argentina de Nefrología. Versión 2010. Capítulo VI. Las calcificaciones vasculares en la enfermedad renal crónica con un apéndice sobre el diagnóstico de las calcificaciones vasculares. *Dial Traspl*. 2011; 32(2): 62-7.
44. Covic A, Kanbay M, Voroneanu L, Turgut F, Serban D, Serban I, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clini Sci*. 2012; 119: 111-21.
45. Bellorin-Font E, Ambrosi P, Carlini R, Carvalho A, Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A, et al. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico,

- evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. *Nefrología*. 2013; 33(1): p. 1-28.
46. Bueno R, Okazaki H, Marques A, Drueker T, Massy Z, Jorgetti V. Vascular calcification in chronic kidney disease: a review. *J Bras Nefrol*. 2013 Marzo; 32(2): p. 147-61.
  47. Uninet. CIN 2007 - 4º CONGRESO DE NEFROLOGÍA EN INTERNET. [Internet]. 2007 [citado 16 dic 2015] Disponible en: <http://cin2007.uninet.edu/es/welcome/index.html>.
  48. Adragao T, Frazao J. Cardiovascular risk in dialysis patients: an X-ray vision on vascular calcifications. *Kidney Int*. 2008; 74(12): 1505-7.
  49. Jara A. Calcificaciones vasculares en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2012; 23(6): 715-23.
  50. González I, Casanova C, Escobar C, García Á, Reraira J, Moriche E, et al. Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 8(E): 10-21.
  51. Neven E, D'Haese P. Vascular Calcification in Chronic Renal Failure What Have We Learned From Animal Studies?. *Cir Res*. 2011; 108(2): 249-64.
  52. Quinga B, Cabrera M, Bustos M. Prevalencia de calcificaciones vasculares en pacientes de hemodiálisis del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1 primer semestre de 2012. *CIEZT. Clínica & Cirugía*. 2012; 12(1): 27-33.
  53. Culki C. Valoración de calcificaciones de aorta abdominal según el índice de Kaupila y su influencia sobre la morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica estadio V que se encuentran en hemodiálisis en el Hospital IIES de Ambato. Tesis de médico. Ambato: Universidad Técnica de Ambato, Medicina; 2016.
  54. Rojas-Campos E, Herrera-Llamas R, Montañez J, Martínez-Martínez P, Andrade-Sierra J, Ávila-Baray Á, et al. Vascular calcification in Mexican hemodialysis patients. *Med Res Arch*. 2013; 44(8): 628-32.
  55. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, Díaz-Lopez B, Díaz-Corte C, Cannata-Andía , et al. Vascular calcification, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(1): 239-46.
  56. Liabeuf S, Desjardins L, Diouf M, Renard C, Choukroun G, Massy Z. The Addition of Vascular Calcification Scores to Traditional Risk Factors Improves

- Cardiovascular Risk Assessment in Patients with Chronic Kidney Disease. PLoS ONE. 2015; 10(7): 1-15.
57. Kraus M, Kalra P, Hunter J, Menoyo J, Stankus N. The prevalence of vascular calcification in patients with end stage renal disease on hemodialysis: a cross-sectional observational study. Ther Adv Chronic Dis. 2015; 6(3): 84-96
58. Adragao T, Pires A, Dirne R, Dias J, Lucas C, Goncalvez M, et al. A plain X-ray calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients. Nephro Dial Transplant. 2009; 24: 997-1002.
59. García T. Calcificaciones vasculares en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodialisis. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Medicina; 2014.



## **CAPÍTULO IX. ANEXOS**

### **1.1. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD**

Yo, María Alejandra Carrión Granda, como autora de la investigación:

**“VALORACIÓN DE CALCIFICACIONES VASCULARES SEGUN EL ÍNDICE DE ADRAGAO COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR, EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ESTADIO 5, HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO, ENTRE MAYO Y SEPTIEMBRE DEL 2015”.**

Manifiesto mi compromiso, de que toda la información derivada de este estudio, será conservada con estricta confidencialidad, incluyendo el acceso de los investigadores o entidades que supervisan la investigación

Se respetara la confidencialidad de la información procedente de la historia clínica de los participantes en todo momento, cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima.

Atentamente,

María Alejandra Carrión Granda

CI: 1102840749

## 1.2. Formulario de recolección de datos

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**VALORACIÓN DE CALCIFICACIONES VASCULARES SEGUN EL ÍNDICE DE  
ADRAGAO COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR, EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ESTADIO 5,  
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO, ENTRE MAYO Y SEPTIEMBRE DEL  
2015**

Historia_clinica					
Género					
Edad					
ERC					
Tiempo_en_HD					
Antecedente_HTA					
Antecedente_DM2					
Antecedente_ECV					
Antecedente_Tabaquismo					
Peso					
Talla					
IMC					
Indice_Adragao_manos_1cuadrante					
Indice_Adragao_manos_2cuadrante					
Indice_Adragao_manos_3cuadrante					
Indice_Adragao_manos_4cuadrante					
Indice_Adragao_pelvis_1cuadrante					
Indice_Adragao_pelvis_2cuadrante					
Indice_Adragao_pelvis_3cuadrante					
Indice_Adragao_pelvis_4cuadrante					
Indice_Adragao_final					
Tension_arterial_sistólica					
Fósforo					
Calcio					
Parathormona					
Colesterol_Total					
Colesterol_HDL					

Por: María Alejandra Carrión Granda.

Posgradista Medicina Interna.

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS**

ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative

AKIN: Acute Kidney Injury Network

AMO: Alteraciones Minerales Óseas

ARN: Ácido Ribonucleico

Ca: Calcio

CaR: Receptor de Calcio

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CMVL: Células Musculares Vasculares Lisas

CV: Cardiovascular

DE: Desviación Estándar

DM1: Diabetes Mellitus 1

DM2: Diabetes Mellitus 2

ECV: Enfermedad Cerebro Vascular

EEUU: Estados Unidos

EVP: Enfermedad Vascular Periférica

ENPP-1: Ectonucleótido Pirofosfato/Fosfodiesterasa 1

EMO: Elemental y Microscópico de Orina

EPO: Eritropoyetina

EPIRCE: Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España

ERC: Enfermedad Renal Crónica

FG: Filtrado Glomerular

FGF-23: Factor de Crecimiento Fibroblástico

HD: Hemodiálisis

HDL: High Density Lipoprotein

HPB: Hipertrofia Prostática Benigna

HTA: Hipertensión Arterial

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IC: Insuficiencia Cardíaca

IMC: Índice de Masa Corporal

IRA: Insuficiencia Renal Aguda

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LRA: Lesión Renal Aguda

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

miARN: micro Ácido Ribonucleico

MGP: Proteína Gamma-Carboxiglutamato

mmHg: milímetros de Mercurio

MVSC: Células Vasculares Multipotentes

NTA: Necrosis Tubular Aguda

OC: Osteocalcina

OPG: Osteoprotegerina

OPN: Osteopontina

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OR: Odds Ratio

P: Fósforo

PTH: Parathormona

Radiografía: Rx

RANK: Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B

RANKL: Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B

RIFLE: Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End-stage kidney disease

RR: Riesgo Relativo

TAS: Tensión Arterial Sistólica

TAD: Tensión Arterial Diastólica

TAM: Tensión Arterial Media

TNAP: Fosfatasa Alcalina no Específica de los Tejidos

TSR: Terapia de Sustitución Renal

VDR: Receptor de Vitamina D

WHO: World Health Organization

X<sup>2</sup>: Chi Cuadrado